

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1971 - N°

00138

**TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES
VIRILISANTES DE L'ENFANT
(à propos de cinq observations)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 11 Octobre 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Françoise PILLOT
Ancienne Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 16 Mai 1940

à LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552624_0001

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1971 - N°

**TUMEURS CORTICO-SURRENALES
VIRILISANTES DE L'ENFANT
(à propos de cinq observations)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 11 Octobre 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Françoise PILLOT

Ancienne Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 16 Mai 1940

à LYON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1971 - N°

TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES
VIRILISANTES DE L'ENFANT
(à propos de cinq observations)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 11 Octobre 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Françoise PILLOT
Ancienne interne des Hôpitaux de Lyon

née le 16 Mai 1940

à LYON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

Président de l'Université :

J. BOIDIN

Premier vice-Président :

R. TOURAINÉ

Secrétaire Général :

M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université :

Médecine - Grange Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.

Alexis Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.

Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.

Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine	Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences Agrégé)
Techniques de Réadaptation	Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.
Sciences Pharmaceutiques	Directeur : M. CARRAZ M. (Maître de Conférences Agrégé)
Sciences Odontologiques	Directeur : Docteur R. VINCENT
Institut Régional d'Education	
Physique et Sportive	Directeur : Professeur R. GUILLET
Mathématiques	Directeur : Doyen BRACONNIER
Physique	Directeur : Professeur DUFAY
Chimie et Biochimie	Directeur : Professeur GAUTHERON
Sciences de la nature	Directeur : Professeur DAVID L.
Biodynamique et Psychopédagogie	Directeur : Professeur CHANEL J.
Institut Universitaire de technologie n° 1	Directeur : Professeur FEUVRIS L.
Institut Universitaire de technologie n° 2	Directeur : Professeur GALLET, Directeur ENSAM.
Observatoire	Directeur : Professeur BIGAY J.H.
Physique nucléaire	Directeur : Professeur SARRAZIN A.

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur J. BERTRAND

Assesseurs : MM. R. FRANCOIS

R. GILLY

M. HERMIER

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

A MA GRAND-MERE,

A MA MERE,

A MES FRERES ET SOEURS,

A MES AMIS.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BERTRAND

Notre Président de thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FRANCOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ R. GILLY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ M. HERMIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE,

*Nous sommes fière d'avoir été son élève,
nous admirons sa vivacité d'esprit et
son dynamisme.*

*Il devait juger et Présider cette thèse,
nous regrettons vivement son absence et
lui exprimons nos sentiments respectueux.*

*Nous remercions l'équipe de l'U.R.34 de l'aide
qu'elle nous a apportée, nous espérons qu'elle
restera indulgente.*

*A tous ceux qui nous ont aidée, conseillée,
ou enseignée.*

INTRODUCTION

RAPAPORT, en 1962, fut un des premiers à pratiquer une revue de la littérature et à classer les tumeurs surrénaliennes. Son étude porte sur 23 ans (1938-1960) et 266 observations.

Il en ressortit la diversité clinique extrême d'expression des Tumeurs surrénaliennes.

Leur multiplicité d'expression est le reflet de la complexité de la stéroïdogénèse.

Ces tumeurs pourront être à symptômes androgéniques, oestrogéniques ou glucocorticoïdes. Dans beaucoup de circonstances ces manifestations seront mélangées à des degrés divers propres à chaque tumeur.

Elles se posent aux hyperplasies surrénaliennes dont le mode d'expression est beaucoup plus uniforme.

DEFINITION :

Les tumeurs virilisantes corticosurrénaliennes se définissent comme des tumeurs à sécrétion androgénique se traduisant par une réalité clinique : la virilisation.

Ces tumeurs se composent :

- aux hyperplasies diffuse et bilatérales : congénitales ou acquises à sécrétion androgénique.
- aux tumeurs de type fonctionnant, minéralo-corticoïde ou gluco-corticoïde.

(une réserve est cependant nécessaire : cette opposition n'est pas toujours très exactement réalisée en pratique en raison de l'existence de formes mixtes).

- aux tumeurs non fonctionnelles : non sécrétantes.

Le But de ce Travail est d'étudier les Tumeurs surrenaliennes virilisantes de l'enfant à propos de cinq observations recueillies dans les Hôpitaux de Lyon :

Service du Professeur JEUNE.

Service du Professeur FRANCOIS.

Service du Professeur MARION.

complétées des études
biologiques pratiquées dans le

Service du Professeur BERTRAND

A partir de ces observations nous étudierons:

- dans le 1er chapitre : un rappel clinique et étiologique.
- dans le 2ème chapitre : l'étude radiologique et scintigraphique.
- dans le 3ème chapitre : un rappel anatomique.
- dans le 4ème chapitre : la complexe étude biochimique chez le sujet normal:
 - la stéroïdogénèse des androgènes.
 - leur transformation métabolique.
 - les procédés d'explorations.
- dans le 5ème chapitre : les anomalies biochimiques des Tumeurs virilisantes.
 - les variations hormonales urinaires.
 - la réponse aux tests dynamiques de stimulation et de freination.
 - leur évolution au cours de la maladie.
 - l'étude de la production des androgènes.
 - les anomalies enzymatiques retrouvées.
- dans le 6ème chapitre : nous essayons de déterminer les decevants critères d'évolutivité.
- dans le 7ème chapitre : le diagnostic différentiel.
- dans le 8ème chapitre : les traitements envisagés.

OBSERVATION n° 1

K. Irène

née le 2.4.1946

hospitalisée le 6.1.1953 - Service du Professeur FRANCOIS

Antécédents : aucun

Histoire actuelle : évolue depuis un an, on note chez cette petite fille de 6 ans 9/12 :

- des signes de virilisme
 - . une pilosité pubienne
Pas de pilosité axillaire ni de seins
 - . une hypertrophie clitoridienne
 - . une pigmentation vulvaire
 - . la voix est normale
- des troubles du caractère
 - . irritabilité
- une croissance apparemment normale
 - . taille = 117 cms - normale pour l'âge (on n'a pas de renseignements antérieurs).
 - . poids = 21,700 kilos - normal.
- une maturation osseuse égale à 10 ans.
- une tumeur de l'hypochondre gauche difficile à identifier et à délimiter, arrondie, lisse, sans bord tranchant antérieur, ne donnant pas le contact lombaire. Cette tuméfaction serait douloureuse.
- T A : 11/5,5
Pas de signe de CUSHING.

Les examens biologiques :

- NF normale
- ionogramme sanguin normal

- HGP perturbée, la glycémie étant égale à 1,17 g à jeûn, montant à 3,03 g à 15 minutes et restant toujours supérieure au gramme pendant l'épreuve.

Biologie hormonale :

- FSH inférieurs à 5 U.S.
- élévation :
 - des 17 CS : 230 mg par jour
 - réaction de PATTERSON ++
 - fraction β très prédominante
 - des glucuronides totaux : 440 mg/jour
 - du pregnandiol : 13 mg/jour
 - des oestrogènes : 96 γ /jour
 - des 11 oxycorticostéroïdes : 4,80 mg/jour (Technique de HEARD).

Test dynamique :

Freination à la cortisone : chute des 17 CS à 72 mg par jour.

Le rétropneumopéritoine et l'urographie intra-veineuse

sont très en faveur d'une tumeur surrénalienne gauche bien que l'on n'ait pas décollé le péritoine de ce côté. Le rein gauche paraît très abaissé, l'absence de décollement fait suspecter une adhérence diaphragmatique de la tumeur. La surrénale opposée est bien vue d'aspect normal.

Intervention : 4.2.1953 (Professeur WERTHEIMER)

Ablation d'une tumeur surrénalienne volumineuse, bleutée, de contours réguliers, difficile à libérer en dedans. Elle est enlevée extracapsulairement en arrière, intracapsulairement en dedans.

Poids : 305 grammes.

Examen anatomopathologique (Professeur GUINET)

Sur la coloration hématine éosine, structure trabéculaire avec des cellules de dimensions variables au protoplasme bien coloré par l'éosine.

Les noyaux sont ordinairement volumineux, bien arrondis avec chromatine dispersée et dans l'ensemble assez fortement basophiles.

Les anomalies sont fréquentes, portant soit sur l'aspect général des noyaux bi ou multilobés, soit sur les affinités tinctoriales, le plus souvent dans le sens d'une intense basophilie, soit sur le nombre des noyaux qui peuvent se rencontrer à plusieurs dans la même cellule.

On note souvent de volumineux nucléoles (présence de mitoses). Par ailleurs capillaires sinusoides découpés à l'intérieur de la tumeur, zones de nécrose, faible réaction du stroma.

Réaction de trichrome Masson : la plupart des cellules ont un protoplasme grenu, bien coloré, à l'intérieur duquel au fort grossissement on distingue des granulations plus volumineuses et plus sombres.

Réaction de Bracher : elle montre la pauvreté du cytoplasme en acide ribonucléique, ou des colorations intenses du nucléole. Au Soudan de très rares nucléoles contiennent des graisses.

Réaction de Mac Mannus : pas de glycogène dans le nucléole.

Donc, corticosurrénalome malin.

Evolution :

- Biologique : immédiate.

Chute des 17 céstostéroïdes dès le lendemain de l'intervention à 2 mg par jour, réaction de Patterson devenue négative, disparition des glucuronides totaux, normalisation du pregnandiol à 0,25 mg par jour, normalisation de l'hyperglycémie provoquée.

4 mois après : les examens de laboratoire sont normaux.

- Clinique :

Diminution progressive des signes de virilisme.

A l'âge de 10 ans, début d'une puberté un peu prématurée mais normale, sans hypertrophie clitoridienne.

L'enfant a été suivie régulièrement, elle est considérée comme guérie.

Irène s'est mariée. Il faut signaler l'existence d'une grossesse molaire en 1966.

Elle fut revue pour la dernière fois en Mai 1970, en bonne santé. Sa taille définitive est de 1 m 53.

En résumé

Hirsutisme chez une enfant de 6 ans 9 mois en relation avec un corticosurrénalome. La biologie révèle la participation des hormones glucocorticoïdes et oestrogéniques.

Il ne semble pas y avoir d'accélération de la croissance.

Le test de freination est partiellement positif.

Il faut noter la bonne évolution après 17 ans de recul et l'apparition d'un chorioépithéliome à l'âge de 20 ans.

	17 corticostéroïdes mg/jour	Glycocorticoïdes mg/jour	Pregnenolol mg/jour	Oestrogènes γ/jour	11 oxycétostéroïdes mg/jour
AVANT INTERVENTION. Janvier 1953 Après 3 J/E.	230 72	440	13	96	4,80
APRES INTERVENTION 20 Février 1953	2,42				
2 Mars 1953	1				
7 Mars 1953	0,45				
Août 1953	1,65	1,2	0,7	15	
Janvier 1954	2	1,6	1,1	18	

OBSERVATION n° 2

M. Bernadette

née le 9.1.1959

hospitalisée le 20.6.1962 - Service du Professeur JEUNE

Antécédents : rien à signaler.

Histoire actuelle : depuis 3 mois, chez cette enfant de 3 ans 6 mois sont
apparus :

- des signes de virilisme
 - . pilosité pubienne légère
 - . modification vulvaire
 - . une hypertrophie clitoridienne
 - . la voix est normale
- une accélération de la taille
 - . taille = 99 cms (+ 1 D.S.)
 - . poids = 15,200 kilos (+ 1 D.S.)
- un développement de la maturation osseuse : entre 5 et 6 ans.
- des troubles du caractère :
 - . Irritabilité, caprices.
- la tension artérielle est à 10/5.

Le reste de l'examen est normal. Il n'y a pas de masse palpable.

- Les examens complémentaires :

Fond d'oeil, EEG, radiographie du crâne, sont normaux.

Les FSH sont inférieures à 5 Unités-souris.

Biologie

Numération formule et ionogramme sanguins normaux.

- élévation modérée des 17 CS : 16 à 22 mg/jour, en majorité repré-

sentée par le DHEA : 77 % sous forme sulfoconjuguée.
les II oxy 17 CS sont faiblement représentés.

- augmentation des KGS à 16 mg
- Test dynamique : test à 1'ACTH
pas de réponse à 1'ACTH pour les 17 CS
nette réponse des KGS.

test de freination

faible réponse des 17 CS qui semblent diminuer de moitié (12,3 mg),
mais pas de modification de la répartition des 17 CS.
nette réponse des KGS qui chutent à 4,8 mg par jour.

Radiologie : 4.7.1962

Le rétropneumopéritoine associé à l'urographie intra-veineuse avec tomo-
graphies montre des reins normaux mais une grosse surrénale droite.

Intervention : 19.7.1962 : surrénalectomie droite (Professeur WERTHEIMER)

"Incision sous la douzième côte dont on resèque toute la partie antérieure,
ouverture de la loge surrénalienne droite. Il existe effectivement une
tumeur coiffant le pôle supérieur de la surrénale, dont on ne voit que le
bord inférieur, du volume d'une cerise. Ablation en masse de la surrénale
et de la tumeur, sans incident et sans hémorragie".

Examen anatomopathologique (Professeur LARBRE - Docteur SALLE)

Tumeur corticosurrénale :

Le fragment est constitué par des cellules hautement malignes disposées en
cordons cellulaires; ces cordons sont anastomosés les uns aux autres sépa-
rés par un même reticulum où circulent vaisseaux sanguins et nerfs. Cet
ensemble correspond à une glande endocrine.

Les cellules sont de volume inégal. Elles comportent de nombreuses mitoses
et atypies nucléaires, anisocytoses et anisocaryoses se trouvent dans tou-
te la préparation.

Il n'existe pas de stroma.

Conclusion : corticosurrénalome malin.

Evolution :

- Biologique

Chute immédiate des 17 CS et des anomalies de la chromatographie.

- Clinique

En Mai 1966, on ne notait plus de pilosité pubienne, le clitoris était normal.

Donc, régression totale des signes de virilisme.

- . Taille : 122 cms, sensiblement normale
- . Poids : 31 kg, obésité sans hyperglucocorticisme
- . Age osseux : 8 ans
- . Caractère normal.

En Octobre 1966, ablation d'une tumeur de la face interne de la joue dont l'histologie est la suivante (Docteur J. GILLY) "Structure sarcomateuse avec cellules allongées : parfois très volumineuses, multinucléées, les limites cellulaires en sont mal identifiables. Anisocaryose et mitoses anormales. Entre les cellules, un tissu conjonctif grêle, lâche, un peu oedémateux, peu abondant, avec des vaisseaux. L'ensemble donne l'impression d'une tumeur très jeune; la malignité doit être retenue".

"La présence sur le trichrome, dans les cellules multinucléées de très petites formations éosinophiles, pourrait à la rigueur faire évoquer un Sarcome myoblastique.

L'examen de la coupe de la tumeur surrénalienne de l'enfant a permis de considérer ces deux tumeurs comme d'aspect totalement différent".

La biologie à cette époque est normale. On pratique une curiethérapie.

L'enfant est revue et suivie régulièrement. Elle va bien, hormis une obésité sans hyperglucocorticisme.

En Février 1970,

Poids : 49,900 kilogs
Taille : 1,43 m
T A : 11/5
Enfant réglée (a eu 3 fois ses règles)
S 2,5 - P 2,5 - A 2.
17 CS : 6,50 mg par jour
KGS : 10,37 mg par jour

En résumé :

Corticosurrénalome virilisant chez une enfant de 3 ans 6 mois. Bonne évolution après 9 ans de recul.

A noter, 4 ans après l'intervention l'apparition d'une tumeur maligne de la face interne de la joue de type sarcomateux, n'ayant pas de structure endocrine, non accompagnée de récurrence biologique de tumeur surrénalienne. Cette tumeur serait indépendante de la précédente.

DATE		Diurèse (ml/j)	17 Cétostéroïdes (17 CS) mg/j	Corticoïdes Detogéniques (KGS) mg/j	17 OH Cortico stéroïdes (17OHCS) mg/j
22.6.62	TEMOINS	380	22	16	
23.6.62	"	390	18,40	14,8	
24.6.62	SOUS ACTH (retard 40 unité)	270	14,2	24,20	
25.6.62	"	270	16	42,20	
26.6.62	SOUS DECTANCYL 3 mg/j				
27.6.62	"	370	13,6	17,5	
28.6.62	"	770	15,7	9,1	
29.6.62	"	370	12,3	4,84	
INTERVENTION LE 19 JUILLET 1962					
3.8.62		310	1,1	4,4	
7.8.62	SOUS ACTH Retard (40 unité)	410	2	29	
8.8.69	"	110	4,7	15	
9.8.62	"	300	5,5	48	
30.8.62	CONTROLE	300	3,4		
APPARITION DE LA TUMEUR JUGALE					
5.11.66		370	5	9	6,91

TEMOIN SOUS A C T H SOUS DECTANCYL APRES INTERVENTION TUMEUR JUGALE

Date	23.6.1962	25.6.1962	29.6.62	30.8.1962	5.11.1966
Diurèse (ml/j.)	390	270	370	300	370
17 Cétostéroïdes [17 CS]	18,4	16	12,3	3,4	5,02
<u>SULFOCONJUGUES</u>	13,9	5,8	9,60	0,10	0,252
DHEA	13,9	5,8	8,31	< 0,01	0,0296
ETIOCHOLANOLONE	< 0,1	< 0,1	0,60	0,05	0,074
ANDROSTERONE	< 0,1	< 0,1	0,89	0,05	0,148
<u>GLYCUROCONJUGUES</u>	3,5	5,38	1,92	0,60	1,195
ETIOCHOLANOLONE	0,45	0,88	0,44	< 0,01	0,074
ANDROSTERONE	1,1	1,34	0,67	< 0,01	0,074
II OXY 17 CÉTOS- TÉROÏDES	1,95	2,2	0,61	0,12	0,976
II OH ETIOCHOLA- NOLONE	+	+	+	0,6	0,370
II OH ANDROSTE- RONE	++	++	++	-	0,333
II=O ETIOCHOLA- NOLONE	+	+	+	0,6	0,259
II=O ANDROSTERO- NE	+	+	+	-	0,014
DHEA	-	0,96	0,20	-	0,007

OBSERVATION n° 3

V. Christian

né le 19.10.1959

Hospitalisé le 28.1.1967 - Service du Professeur MARION

Antécédents : pas d'antécédents notables hormis un frère comitial.

Taille des parents, des frères, normale.

Histoire actuelle : âge chronologique = 7 ans 4 mois.

La consultation médicale avait été motivée par une ectopie testiculaire bi-latérale. L'état général de l'enfant était bon, sans température, sans amaigrissement. Christian ne se plaignait de rien. L'examen révélait :

- des signes de virilisme

. pilosité exagérée : P 3 A 1/2

des membres inférieurs

des moustaches

. modification de la voix qui est muée

. modification des organes génitaux :

qui sont pigmentés

la prostate est grosse

la verge augmentée de volume = 8 cms

les testicules sont perçus petits à la partie supérieure des bourses.

- une avance staturale

Pour un âge chronologique de 7 ans 4 mois.

Poids = 31 kilos (+ 3 DS) - normal pour la taille

Taille = 138 cms (+ 3 DS)

Age osseux = 12 ans.

- une masse abdominale

L'abdomen était volumineux, on palpait une énorme tumeur abdominale à limite inférieure mousse débordant le grill costal d'une main, débordant la ligne médiane, descendant jusqu'à l'ombilic, jusqu'à 2 cms de la crête iliaque, comblant l'hypochondre droit et le creux épigastrique, donnant le contact lombaire.

- une tendance hypertensive

La T A oscillant entre 16,5/10,5 et 12/7.

- En fait les premiers symptômes semblaient remonter à l'âge d'un an : les parents ayant été frappés à cet âge par l'avance staturale et la grandeur de la verge. La pilosité anormale n'avait été notée que 5 mois avant l'hospitalisation.

Les examens paracliniques

- . NF normale
- . ionogramme sanguin normal
- . glycémie normale basse : 0,63 gr/l.
- . dosages hormonaux urinaires :
17 CS urinaires : considérablement augmentés : entre 1725 mg/jour et 2122 mg/par jour.
La chromatographie des 17 CS urinaires montre une augmentation très importante des II desoxy 17 CS, notamment du DHEAS et des II oxy 17 CS.

Les KGS étant augmentés entre 32 et 65 mg/jour, les 17 OHCS se situant entre 2 et 4 mg/jour, hormis les oestrogènes et le pregnandiol qui étaient normaux, on retrouvait une élimination exagérée de nombreux stéroïdes.

La sécrétion de cortisol, corticostérone et d'aldostérone ont été trouvées 2 à 3 fois supérieures à la normale (29 mg/jour, 8,8 mg/jour et 0,45 mg/jour, respectivement).

. Tests dynamiques

La sécrétion tumorale n'a pas été freinée par la dexaméthazone ni stimulée par l'ACTH.

- Bilan central : FSH inférieures à 5 unités-souris
F.O., EEG, radiographie du crâne normaux.

Les examens radiologiques

- Radiographie simple de l'abdomen

révèle une très volumineuse masse calcifiée se projetant dans la région lombaire droite, abaissant le rein. La radiographie de profil situe les calcifications sur les plans postérieurs.

- L'U.I.V.

révèle une élimination normale, des images rénales normales, mais le rein droit est refoulé dans la fosse iliaque droite.

1'Aortographie par SELDINGER sous A.L. (Docteur DUQUESNEL)

- une volumineuse néo-formation refoule le foie en haut. Le rein droit est abaissé presque dans le pelvis avec étirement de son artère.

Cette lésion reçoit sa vascularisation en partie d'une artère surrénalienne née de l'artère diaphragmatique mais elle reçoit également des branches issues des artères intercostales qui sont plus volumineuses et plus précocement injectées à droite, d'autre part d'une artère lombaire qui apparaît particulièrement volumineuse au pôle inférieur de la lésion.

- sur les temps tardifs on aperçoit que cette tumeur est cerclée de veines qui s'imprègnent légèrement.
- L'incidence de profil confirme le refoulement du foie vers le haut avec artère hépatique presque verticale et montre les lésions avec leur temps d'imprégnation veineuse.

Cavographie

- Il existe une hyperpression modérée au niveau de cette veine cave à 17 cm d'H₂O. Le tronc de la veine est légèrement étiré et refoulé par la tumeur, mais il persiste une perméabilité assez satisfaisante. Les flux minutés mettent en évidence un ralentissement circulatoire assez net dans ce système cave inférieur.
- Des prélèvements sanguins étagés pour étude biologique ont pu être pratiqués.

La tumeur surrénalienne virilisante droite ne fait pas de doute.

L'intervention est pratiquée le 24.2.1967 (Professeur MARION)

Exérèse de la tumeur par voie thoraco-abdominale large :

La tumeur apparaît énorme, rouge violacé, très vasculaire, parcourue de veines qui ont un calibre voisinant presque la moitié du petit doigt. Elle refoule le foie en haut; le pôle supérieur de la tumeur lui adhère par des brides très vasculaires à la face inférieure. La libération postérieure et latérale est difficile. Il est pratiqué un décollement antérieur colopariétal et duodenopancréatique. La veine cave est alors découverte très augmentée de volume par l'apport de veines rénales. La tumeur doit être libérée de nombreuses brides vasculaires veineuses.

L'intervention permet d'enlever une tumeur surrénalienne droite de 2.100 grammes.

Examen histologique de la tumeur (Docteur SALLE)

- 1°/ La majorité des fragments adressés sont nécrotiques : au sein de cette nécrose où l'on ne reconnaît aucune cellule, il existe de nombreuses calcifications sans images d'os vrais.
- 2°/ Deux fragments permettent d'observer l'image histologique de la tumeur. La disposition cellulaire se fait sous le mode endocrine : les cordons cellulaires sont formés de rangées de 4 à 5 cellules bordées par des capillaires.

Les cellules sont de taille variable. Dans l'ensemble ce sont de grandes cellules au cytoplasme granuleux, pauvre en graisse et riche en glycogène : les noyaux présentent des monstruosité évidentes avec anisocaryose, multiples nucléoles bien visibles, monstruosité nucléaires. Les mitoses sont rares; au sein de ce tissu, nombreuses nécroses en foyer avec des calcifications.

"Tumeur surrénalienne où l'existence d'anomalies nucléaires rendent prudent quant à la bénignité de cette tumeur".

Suites opératoires

- Les suites opératoires sont simples.
Les 17 CS urinaires chutent rapidement à 2 mg/jour le 5.3.1967. Le test à la métopirone est perturbé signant la mauvaise réponse de la surrénale opposée.
- L'évolution est troublée en Mars 1967 par l'apparition brutale d'une crise comitiale généralisée, mais le bilan central permet d'éliminer une métastase.

Le F.O. est normal.

La radio du crâne est normale.

L'EEG montre l'existence de pointes-ondes diffuses lors de la stimulation lumineuse intermittente.

L'échoencéphalogramme ne montre pas de déviation de l'échomédian.

L'artériographie cérébrale est normale.

La biologie ne montre pas d'ascension des 17 CS urinaires.

D'ailleurs il existe des antécédents comitiaux familiaux.

- L'évolution clinique sera satisfaisante par la suite. On assiste outre à la normalisation des 17 CS urinaires à la diminution progressive des signes de virilisme : diminution de la prostate et de la verge, disparition des moustaches, diminution de la pilosité pubienne, disparition de la pilosité axillaire. La TA s'est normalisée à 11/6.
- L'U.I.V. de contrôle permet de visualiser un rein droit en bonne position.

Huit mois après l'intervention (Octobre 1967), alors que cliniquement Christian reste amélioré, on assiste à une ascension des 17 CS urinaires signant une poussée évolutive tumorale. L'examen clinique n'apporte rien de plus.

La cavographie reste normale. Elle permet des dosages biologiques étagés dont les résultats évoquèrent la possibilité d'une récurrence du même côté.

L'aortographie confirme cette récurrence droite.

L'intervention le 6.12.1967 permet l'ablation d'une tumeur récurrente surrénalienne droite de 25 grammes située sous la veine cave inférieure.

L'examen histologique (Docteur SALLE)

La zone périphérique du prélèvement correspond à un tissu de type endocrinien, les cellules sont le plus souvent larges, au large cytoplasme finement granuleux, comportant une surcharge glycogénique et graisseuse extrêmement importante, les cellules sont groupées en cordons plus ou moins réunis bordés par des capillaires; les noyaux de ces cellules sont de type franchement malin avec noyaux fortement nucléolés comprenant 2, 3 ou 4 nucléoles, atypie nucléaire évidente, nombreuses mitoses, parfois certaines cellules sont plurinucléées comportant 3 à 4 noyaux; toute la partie périphérique du prélèvement est composée de ce tissu fait de cordons de cellules franchement malignes et un agencement de type endocrinien.

La partie centrale du prélèvement est composée de tissu nécrotique où l'on retrouve le squelette des cellules anastomosées en cordon mais complètement lysées, le cytoplasme ayant une dégénérescence de type acidophile, on voit très bien sur certains prélèvements la limite entre ce tissu nécrotique et la limite faite de tissus relativement bien conservés avec ses cellules au large cytoplasme, très riches en glycogène et riches en graisses.

En conclusion :

Récurrence d'un corticosurrénalome avec tissu tumoral conservé en périphérie et nécrose de la partie centrale de la tumeur.

Biologie : Retour rapide à la normale après l'intervention.

Janvier 1968

- Récurrence biologique importante.
- Récurrence des signes cliniques : augmentation de la verge à 9 cms
hypertension artérielle 13,5/7
- rapidement rattachée à une métastase hépatique confirmée par la cartographie hépatique et l'artérographie.

- Le 26.3.1968 : on pratique une hépatectomie droite avec nephrectomie droite car il existait également une tumeur semblable à la tumeur.

L'examen histologique

- . Le parenchyme rénal a une structure normale.
- . Le ganglion examiné est totalement envahi. Les caractères histologiques sont ceux de la tumeur primitive.
- . Les fragments hépatiques sont envahis par la tumeur surrénalienne. Les caractères cytologiques sont ceux de la tumeur primitive : anisocaryose, anisocytose, monstruosités nucléaires, cellules multinucléées sans mitoses visibles.

Christian est ensuite mis à l'op'DDD 6 co/jour outre le traitement déjà institué avec Dectancyl 1 mg/jour et Gardénal 7,5 cg/jour.

En Octobre 1968

Nouvelle hospitalisation.

Taille = 1 m 50

Poids = 32 kilos

Cliniquement, baisse de l'état général : vomissements, douleurs abdominales, amaigrissement.

On constate une gynécomastie bilatérale (4 cms de glande des deux côtés) qui restera deux mois.

Pas d'exagération des signes de virilisme, au contraire : la prostate ayant diminué de volume.

Biologie - signe la reprise évolutive

élévation des 17 CS : 6,9 mg/jour

des oestrogènes : 25 à 77,5 µg/jour

des KGS

L'évolution se fera progressivement vers la cachexie, l'apparition de métastases multiples notamment pulmonaires, ganglionnaires, abdominales. Et Christian décédera en Mars 1969 soit 26 mois après sa première hospitalisation, la thérapeutique s'étant limitée à l'emploi d'o'p'DDD 5 g/jour et cyclophosphamide 600 mg/semaine.

DATE		DIURESE ml/j.	17 CS mg/j.	17 OHCS mg/j.	KGS mg/j.	DESTRO- GENES µg/j.	Taux de sécrétion		
							COMPOSE F mg/m ² /j.	ALDOSTE- RONE µg/j.	CORTICO- STERONE mg/j.
3.2.67		1200	1725,7						
6-9.2. 1967							25,4 (=x2)	391 (=x4)	7,7 (=x2)
4.2.67		1170	2122	2,20	35,4		la Nor- male	la Nor- male	la Nor- male
5.3.67	<u>POST OPERATOIRE</u>	1200	2		6,2				
3.10.67	3ème jour après metopyrone	620	11,8		11,2				
24.11.67	Rechute		98		13,3				
14.12.67	<u>APRES 2è INTERVEN- TION</u>	1775	0,7		1,7				
26.1.68		850	101		9,5				
23.3.68	SOUS OP'DDD	850	330		19,8				
8.4.68	<u>APRES 3è INTERVEN- TION</u>	910	2,4		9,9				
25.4.68	4ème jour après A C T H	1550	6,9		27,8				
14.10.68	Sous OP'DDD + Dectancy 1 mg	850	6,9	8,17	22,4	77,5			

DATE	3.2.1967	14.10.1968
DIURSE ml/j.	1200	850
17 CS mg/j.	1725 mg 705	6,95 mg
SULFOCONJUGUES mg/j. (ZIMMERMANN)	393,2	0,798
D H E A mg/j.	375,8	0,170
ETIOCHOLANOLONE mg/j.	13,2	0,085
ANDROSTERONE mg/j.	2,4	0
GLYCUROCONJUGUES mg/j. (ZIMMERMANN)	204,96	1,594
ETIOCHOLANOLONE mg/j.	96	0,085
ANDROSTERONE mg/j.	6	0,042
11 OXY 17 CETOSTEROIDES mg/j.	25,8	0,170
11 OH ETIOCHOLANOLONE mg/j.	0	0
11 OH ANDROSTERONE mg/j.	18	0,085
11 = 0 ETIOCHOLANOLONE mg/j.	1,8	0,085
11 = 0 ANDROSTERONE mg/j.	6	0
D H E A	74,96	

ETUDE DES ANDROGENES IN VIVO (SAEZ et coll)

A été pratiquée lors de la première hospitalisation

<u>Etude urinaire</u> Chromato des 17 CS - mg/j.	SULFATES	GLYCURONIDES	TOTAL	ENFANTS NORMAUX
D H E A	283	70	353	0,01
Androstérone	8	15	23	0,04
Étiocholanolone	19	88	107	0,04
11 céto androstérone		10	10	0,04
11 céto étiocholanolone		19	19	0,08
11 hydroxy androstérone		26	26	0,05
11 hydroxy étiocholanolone		3	3	0,01
16 α OH DHEA	99	2	101	
7 céto DHEA	17	1		
Testostérone	0,21	0,14		
Oestrogènes	-	0,002		
Oestradiol	-	0,001		
Oestriol	-	0,001		

Etude plasmatique ===== µg/100 ml - Février 1967	Veine surrénalienne	Veine périphérique	Enfants normaux V. périphérique
<u>Libres</u> Pregnenolone 17 α OH pregnenolone DHA Androstenediol Androstenedione Testostérone 11 OH androstenedione Cortisol	94,3 - 247,3 - 2,1 1,02 - -	12,9 7,9 23,8 13,4 0,76 1,22 39,5 19	0,15 0,05 0,03
<u>Sulfoconjugués</u> Pregnenolone 17 α OH pregnenolone DHA Androstenediol Testostérone Androstérone Etiocholanolone	98 59 14.770 655 6,8 94 52	69 14 7.680 304 1,8 99 50	6 0,01 4 2
<u>Glycuronides</u> DHA Androstérone Etiocholanolone	235 - 37	227 22 43	3 2 2

Ces résultats montrent :

- l'augmentation de tous les stéroïdes libres, surtout de la déhydroépiandrostérone (DHA) en comparaison avec les résultats obtenus chez l'adulte et les enfants du même âge, et également des 3β ol stéroïdes et 11β OH androstenedione.
- la sécrétion tumorale de DHA et de pregnenolone.
- l'absence de sécrétion de testostérone.
- une sécrétion tumorale de stéroïdes sulfates plus importante que les stéroïdes libres.
- l'androstérone et l'étiocholanolone ne sont pas secrétés.

Etude du métabolisme de la testostérone et de la Δ_4 androstenedione, de la DHA et DHAS

- Taux de production mg/jour

	méthode urinaire	méthode plasmatique
Testostérone (T)	37,5	14
Δ_4 androstenedione (Δ)	72	16,4
D H A	5639	-
D H A S.	2153	-

Les productions urinaires sont respectivement 6, 25, 1000 et 200 fois supérieures à celle d'un adulte normal.

Les productions plasmatiques de T et Δ_4 sont nettement inférieures bien que très augmentées.

ce qui laisse à penser que le pool de testostérone est formé par conversion périphérique des précurseurs.

MCR (Clearances metaboliques)

Testostérone : 1165 l/jour
 Δ_4 androstenedione: 2164 l/jour

Valeur d'un adulte mâle.

Si ces résultats sont rapportés à la surface corporelle ($1,16 \text{ m}^2$), ces valeurs sont égales à deux fois celles d'un adulte mâle.

- L'étude des activités spécifiques de plusieurs métabolites urinaires après injection de C^{14} Δ et de H^3 T montrent que :

1°/ L'activité spécifique du glycuronide de testostérone C^{14} fut supérieure à celle de l'androstérone isolée des fractions glycuronides et sulfoconjuguées.

Ces résultats associés aux résultats du taux de production sanguin et urinaire suggèrent :

- que un ou plusieurs précurseurs furent convertis en androstérone urinaire sans passer par le pool plasmatique de la Δ_4 androstenedione.
- qu'une partie du glycuronide de testostérone dérive d'un autre précurseur que la testostérone et la Δ_4 androstenedione.

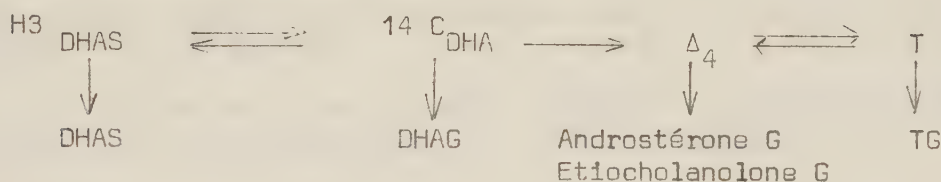
ETUDE DES ACTIVITES SPECIFIQUES dpm/ μg

	H^3	^{14}C
Sulfoconjugués =====		
Testostérone (TS)	10,5	-
Androstérone (AS)	25	23,2
Glycuroconjugués =====		
Testostérone (TG)	171	34,4
Androstérone (AG)	31	30,4

2°/ L'activité spécifique du sulfate de testostérone- H_3 est plusieurs fois inférieure à celle du glycuronide de testostérone- H_3 . Donc le sulfate de testostérone doit avoir été dilué par d'autres précurseurs que la testostérone plasmatique. La testostérone sulfoconjuguée sécrétée par la tumeur est peut-être ce précurseur.

ETUDE DES ACTIVITÉS SPECIFIQUES DE PLUSIEURS METABOLITES URINAIRES APRES INJECTION

A.- de H_3 -DHA 3 et de ^{14}C DHA



B.- de H_3 -DHA S et de ^{14}C - Δ_4 androstenedione



a) Les activités spécifiques de $DHAG_{H_3}$ et C^{14} furent inférieures à celles de DHAS. Cependant le rapport $\frac{H_3}{^{14}C}$ est identique pour les deux composés.

Les activités spécifiques de H_3 - C^{14} du glycuronide d'androstenediol furent égales à celle de DHAG, mais celle du sulfate d'androstenediol fut inférieure à celle du DHA S.

Les activités spécifiques du glycuronide d'androstérone H_3 furent égales au glycuronide de DHA.

Les activités spécifiques du glycuronide d'androstérone C^{14} furent les plus importantes de tous les stéroïdes.

b) Les activités spécifiques de H_3 -androstérone G furent égales à celles de DHAG et androstenediol G, ce qui confirme les résultats de l'expérience A.

Le taux de production urinaire de DHAS calculé à partir de l'activité spécifique de H_3 -DHAS fut de 2,100 mg/jour et de 2,388 mg/jour dans les expériences A et B. Si la production urinaire est calculée à partir de l'activité spécifique de H_3 -DHA libre, le taux de production est de 2.000 et 2,032 mg/jour.

Le taux de production urinaire de DHA libre calculée à partir de l'activité spécifique de ^{14}C -DHAG = 5.100 mg/jour, mais si on le calcule à partir de l'activité spécifique du ^{14}C -DHA libre, on obtient la moitié de cette valeur. Mais ces résultats ont pu être faussés par des problèmes techniques.

Il est probable que la tumeur mobilise la DHA sanguine en fabriquant aussi de la DHA sulfate.

D'autre part la formation de DHA G dans les tissus périphériques à partir d'autres précurseurs que DHA et DHA S peut expliquer les activités spécifiques faibles de la DHA G pour les deux isotopes.

Il pourrait s'agir de la ^{17}OH pregnenolone et de son sulfate qui sont sécrétés par la tumeur.

Il a été trouvé une forte excrétion urinaire de ^{11}OH -androstérone. Ceci suggère une forte excrétion de ^{11}OH -androstenedione.

ETUDE DES STEROIDES TUMORAUX

	µg/g de tissu	µg/tumeur
Libres *****		
Pregnenolone	0,86	1892
17 α OH pregnenolone	0,24	528
Progestérone	0,007	15,4
17 α progestérone	0,12	375
DHA	2,62	5764
Androstenediol	0,27	594
7 ceto DHA	0,006	13
16 α hydroxy DHA	0,002	4,4
Androstenedione	0,1	220
Testostérone	0	0
11 β OH androstenedione	2,45	5390
Cortisol	0,25	535
Cortisone	0,60	1256
Aldostérone	< 0,005	< 10
Corticostérone	0,005	12
11 desoxy cortisol	0,07	160
Desoxycorticostérone	< 0,005	< 10
Sulfoconjugués *****		
Pregnenolone	2,78	6116
17 α hydroxypregnenolone	2,1	4620
DHA	5,2	11440
Androstenediol	0,85	1786
7 ceto DHA	0,04	88
16 α OH DHA	0,0024	5,2
Testostérone	0,05	110

On constate :

- l'absence de testostérone libre dans la tumeur.
l'existence de testostérone sulfate dans la tumeur.
- la 11 β OH androstenedione est en quantité égale à la DHA et supérieure à l'androstenedione.
- la présence de 7 ceto DHA et 16 α OH DHA
- l'existence de pregnenolone en quantité importante
d'androstenediol
de 17 α hydroxypregnenolone
- l'importance de produits 17 hydroxylés
- l'absence d'aldostérone, de corticostérone.

De ces résultats, il semble que l'on puisse déduire que cette tumeur sécrète :

- de l'androstenedione, de la DHA et son sulfate
- de la testostérone sulfate, mais pas de testostérone libre.
- de la 11 β OH androstenedione
- de la pregnenolone libre et sulfatée
- de la 17 α OH pregnenolone
- peu de cortisone et de cortisol

Elle ne sécrète pas d'aldostérone, et peu de corticostérone.

On peut suggérer :

- un déficit en 3 β ol deshydrogénase
- une activité sulfokinase importante
- une activité 17 hydroxylase importante
- une activité 11 hydroxylasique importante

			PLASMA $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$				URINE $\text{mg}/\text{J.}$	
			DHAS	DHA	A	T	17 KS	KGS
<u>Dates</u>	<u>Traitement</u>		13	0,36	0,25	0,81	0,7	2,7
			211	1,83	7,45	1,21	48	127
			418	5,98	13,99	1,29	187	281
			1,781	7,63	14,89	1,35	532	233
1.10.1968	o'p'000 Dexamethasone							
12.12.1968	Aucun							
4. 4.1969	o'p'000 Cyclophosphamide Dexamethasone							
12. 5.1969	Aucun							

Etude au cours du traitement à l'op'DDD et la dexaméthasone

Etude plasmatique

- En Octobre 1968, après 5 mois de traitement

La concentration sanguine de :

Testostérone	}	chutent mais reste élevées pour l'âge
Δ_4 androstenedione		
DHA	}	sont normales
DHAS		

- Après deux mois d'arrêt du traitement

Δ_4 androstenedione, DHA et DHAS augmentent rapidement.

La testostérone augmente peu.

- La reprise du traitement ne modifia pas cette dernière évolution.

Etude urinaire

- chute des 17 CS puis ré augmentation progressive à l'arrêt du traitement, non modifiée par la reprise thérapeutique.
- apparition d'oestrogènes dans les urines.
- chute des KGS, qui remontèrent ensuite plus rapidement que les 17 CS.

On peut affirmer une modification sécrétoire au cours de l'évolution tumorale.

En somme, pseudo-puberté précoce avec hypertension artérielle due à un corticosurrénalome d'évolution fatale.

A noter :

- une hypertension artérielle avec hyperaldostéronurie, mais la tumeur ne sécrète pas d'aldostérone,
- un virilisme intense alors que la tumeur ne sécrète pas de testostérone, mais production importante de ce produit à la périphérie.
- une histologie lors de la première intervention hésitante quant à la malignité
- une évolution sur huit ans avec modification sécrétoire au cours de l'apparition de métastases et du traitement à l'op'DDD.

OBSERVATION n° 4

S. Joëlle

née le 20.12.1964

Hospitalisée le 28.9.1967 - Service du Professeur JEUNE

Antécédents :

Première enfant de parents jeunes. Née à terme, pesant 3,250 kilos, examen normal. Dernier examen systématique de l'enfant à l'âge de un an.

Histoire de l'enfant : -âge chronologique = 33 mois

Depuis 5 mois, apparition de signes de virilisme :

- pilosité pubienne P 3

pas de pilosité axillaire (A 0)

pas de seins

- modification des organes génitaux externes

hypertrophie du clitoris qui est érectile

pigmentation des organes génitaux externes

- raucité de la voix

Avance staturale : Taille = 100, 5 cms + 3 DS

Poids = 17 kilos - 1 DS

Avance de la maturation osseuse : 7 ans

T A normale : 10/5

Pas de signes de CUSHING

Palpation abdominale : pas de masse perceptible.

EXAMENS PARACLINIQUES

Bilan central

Normal : radiographie du crâne, FO, EEG, FSH < 3 unités-souris.

Sexe chromatinien positif.

Caryotype 46 XX

DATE		Diurèse ml/j	17 CS mg/j	KGS mg/j	17 OH CS mg/j	Pregnane- diol mg/j -	Pregnane- triol µg/j	Composés mg/m ² /j
30.9.67		330	5,18	6,21	5,04	42,2	194,7	
8.10.67	¹⁴ CF dilution	525	5,99	4,25	2,97			12,13 (normal)
12.10.67	Après S.U.	420	5,42	20,46	10,7			
17.10.67	Sous ACTH ¹⁴ CF dilution	375	10,53	35,19	22,07	177,75	373,7	92
21.10.67	DECTANCYL 20 /kg/j							
↓	"							
23.10.67	"	960	9,3	1,59	1,80			
↓	"							
24.10.67	6 mg/j							
↓	"							
26.10.67	"	556	11,8	2,42	1,32			
↓	"							
29.10.67	DECTANCYL + GONADOTROPHINES							
↓	IM							
31.11.67	1500 u /j.	1180	19,37	1,24	2,71			
↓	"							
5.11.67	DECTANCYL à doses dégressi- ves (- 1 mg/j)							
↓	+ ETHYNYL OES- TRADIOL 100 γ/j							
9.11.67		835	22,7	4,16	1,96			
↓	"							
28.11.67	<u>APRES INTERVEN- TION</u>	830	0,37	3,23				
↓	"							
7.9.70		820	1,05	2,50				

CHROMATOGRAPHIE DES 17 CETOSTEROIDES SUR PLAQUE (en mg/j.)

	TEMOIN	3ème jour après forte dose de Dectancyl
DATE	30.9.1967	26.10.1967
Diurèse (ml/j.)	330	555
17 CS mg/j.	3,18	11,8
SULFOCONJUGUES (ZIMMERMANN)	0,42	2,271
D H E A	0,099	0,484
ETIOCHOLANOLONE	0,132	1,108
ANDROSTERONE	0,033	0,484
GLYCUROCONJUGUES (ZIMMERMANN)	3,1	5,335
ETIOCHOLANOLONE	0,396	2,493
ANDROSTERONE	0,699	0,831
11 OXY 17 CS	1,676	1,939
11 OH ETIOCHOLANOLONE	0,026	0,277
11 OH ANDROSTERONE	1,584	1,385
11 = O ETIOCHOLANOLONE	0,026	0,277
11 = O ANDROSTERONE	0,026	0
D H E A	0,066	0,027

Bilan biologique

NF, ionogramme sanguin : normaux

urocytogramme : type hypooestrogénique infantile normal avec surimprégnation androgénique possible.

Bilan hormonal

17 OHCS normaux

KGS normaux

pregnandiol, pregnanetriol normaux

17 CS : augmentation modérée avec modification de la chromatographie (3,8 mg/jour à 6,9 mg/jour).

Présence de DHA

Androstérone > 1

Etiocholanolone

Elévation de la II OH androstérone

Taux de sécrétion du cortisol normal.

Bilan hormonal dynamique

- Réponse normale au test à la métopirone

- Test à l'ACTH

Elévation des 17 OH et de KGS normale, de même que du pregnandiol, du pregnanetriol, du taux de sécrétion du cortisol des 17 CS.

- Test de freination au Dectancyl

Freination faible à la dose de 20 γ/kg pendant 3 jours.

Bonne réponse des KGS.

Pas de réponse des 17 CS qui restent élevés depuis le test à l'ACTH.

Freination forte à la dose de 6 mg/jour pendant 3 jours.

Bonne réponse des KGS.

Pas de réponse des 17 CS qui s'élèvent régulièrement.

La chromatographie des 17 CS ne montre pas de modification dans la répartition.

- Test de freination au Dectancyl + HCG

Les 17 CS continuent à monter de 10 à 20 mg/jour.

La chromatographie reste inchangée.

- Test de freination de LH par l'éthinyl oestradiol

Persistance de l'élévation des 17 céstéroïdes.

Cliniquement, l'élévation des 17 céstéroïdes coïncide avec une accentuation des signes de virilisme (duvet labial, acné, pilosité pubienne) et une poussée de croissance.

L'urographie intra-veineuse avec tomographie

fait soupçonner une hypertrophie surrénalienne droite.

Cathétérisme veineux cave étagé (cf. tableau).

Les dosages biologiques permettent d'affirmer la tumeur sécrétante surrénalienne.

L'artériographie n'a pas été pratiquée.

INTERVENTION le 22.11.1967 (Professeur JAUBERT DE BEAUJEU)

Surrénalectomie droite.

"Incision médiane sus et sous ombilicale. A la palpation des deux loges surrénales on a nettement l'impression qu'il existe une tumeur à droite. Effectivement l'exploration gauche par décollement du péritoine postérieur montre une surrénale normale, peut-être de surface très large pour l'âge.

A droite on trouve derrière le foie, en arrière de la veine cave une petite boule qui est développée dans la partie supérieure de la surrénale. Ligature des vaisseaux et ablation. Fermeture sans drainage".

EXAMEN MICROSCOPIQUE DE LA TUMEUR ET DE LA SURRENALE DROITE

1°/ La tumeur est formée de grandes cellules éosinophiles, pâles, disposées en cordons inégaux. L'anisocytose et l'anisocaryose sont évidentes. Il existe de très nombreuses cellules plurinucléées. Exceptionnellement mitoses.

Dans certains cytoplasmes cellulaires, présence de petites granulations denses, arrondies, rouge orangé.

Il n'a pas été vu d'hémorragie, ni de zone de nécrose. Par ailleurs, la capsule périphérique, visible sur une partie du prélèvement, est conjonctive et ne présente pas d'envahissements.

L'indemnité de la capsule, la rareté des mitoses permettent le diagnostic d'adénome cortical, mais on ne peut pas, en raison des monstruosités nucléaires, ne pas faire quelques réserves.

2°/ Le fragment de surrénale droite normal n'a pas révélé d'anomalies notables (Docteur J. GILLY).

EVOLUTION

Biologique : chute immédiate des 17 CS urinaires à des taux normaux.

Clinique : 6 mois après l'intervention

atténuation de la virilisation : pilosité pubienne chiffrée à P 2
plus d'acné
plus de pilosité faciale
voix moins rauque
diminution de volume du clitoris.

3 ans après : la pilosité pubienne est notée à P 1/2
le clitoris est toujours en voie de régression, moins dur et moins volumineux
la courbe de taille et de maturation osseuse s'infléchissent.

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE PLUSIEURS STEROIDES A DIFFERENTS NIVEAUX DE LA VEINE CAVE INFERIEURE (en µg/100 ml)

	L ₅	L ₄	Veine rénale gauche	D ₁₀	O D
pres ==== OH pregnenolone	2	1,52	2,3	5,19	2,9
4 A	2,33	2,45	2,1	16,8	1,5
androstenediol		1,5	7,5	51,9	7,3
stostérone	6	1,48	1,47	9,38	
androstenediol	2,20		2,25	6,47	2,3
lfates =====					
4 A	582	608		725	835
stostérone	2,2	2,1	2,0	2,68	1,6

Exploration des androgènes (Docteur SAEZ et coll)

A.- Exploration du métabolisme de testostérone (T) et de Δ_4 androstenedione (Δ_4) après perfusion constante de ^3H -testostérone et ^{14}C - androstenedione in vivo.

1/ PLASMA

a) clearance métabolique (MCR)

MCR T : 482 l par jour $\rightarrow$ 753 l/m²/jour

MCR Δ_4 : 754 l par jour $\rightarrow$ 1178 l/m²/jour

Taux légèrement supérieurs à ceux d'une femme adulte.

b) production plasmatique de T et Δ_4 (BPR)

BPR T : MCR T x concentration plasmatique de T

= 482 x 14,78 $\mu\text{g/l}$ = 7,2 mg/jour

Taux égal à celui d'un homme adulte.

BPR Δ_4 : MCR Δ_4 x (Δ_4) plasmatique

= 754 x 22,51 $\mu\text{g/l}$ = 16,9 mg/jour

Taux légèrement supérieur à celui d'un homme adulte.

c) interconversion plasmatique T $\rightleftharpoons$ Δ_4

$\Delta_4 \rightarrow \text{T}$ = 5,5 % dont 0,92 mg/jour de Δ_4 contribuent au pool de T plasmatique.

$\text{T} \rightarrow \Delta_4$ = 13,6 % dont 0,97 mg/jour de T contribuent au pool de Δ_4 plasmatique.

2/ URINES - Le tableau ci-dessous résume les activités spécifiques trouvées dans les métabolites urinaires.

	Activité spécifique ^3H	Activité spécifique ^{14}C
Glycuronide de testostérone	824	340
Glycuronide d'androstérone	238	218

Les productions de T et Δ_4 calculées d'après les activités spécifiques de ces métabolites sont :

$$\text{UPR T} = \frac{\text{radioactivité injectée}}{\text{activité spécifique} \times 2} = \frac{14.854}{824 \times 2} = 9,2 \text{ mg/24 heure}$$

soit une fois et demi la valeur d'un homme adulte.

$$\text{UPR } \Delta_4 = \frac{10.141}{218 \times 2} = 23,2 \text{ mg/jour}$$

soit deux fois la valeur d'un homme adulte.

On constate que les productions de T et Δ_4 calculées par la méthode urinaire sont plus élevées que leur production calculée par la méthode plasmatique.

Fait important à signaler : l'activité spécifique ^{14}C de l'androstérone est plus faible que celle de la testostérone, indiquant qu'un précurseur qui ne contribue pas à la Δ_4 plasmatique dilue l'androstérone urinaire.

B.- ETUDE DES STEROIDES PLASMATIQUES

Libres =====		Valeur normale
Pregnenolone	6,2	
17 α OH pregnenolone	-	
DHA	4,2	0,15
Androstenedione	0,25	0,05
Testostérone	0,18	0,03
Sulfoconjugués =====		
Pregnenolone	19	
17 α OH pregnenolone	2,8	
DHA	70	6
Androstenediol	47	
Testostérone	0,31	0,001

Donc

augmentation de tous les stéroïdes dosés.

	µg/g de tissu	µg/tumeur
Libres =====		
Pregnenolone	4,3	65
17 α OH pregnenolone	2,8	42
Progestérone	0,16	2,3
D H A	0,9	13,5
Androstenediol	0,14	2,14
7 ceto DHA	0,03	0,45
16 α OH DHA	0,1	1,5
Androstenedione	0,26	3,9
Testostérone	0,6	9
11 β OH androstenedione	0,4	6
Cortisol	0,47	7
Cortisone	< 0,1	< 2
Aldostérone	< 0,1	< 2
Corticostérone	0,73	11
11 désoxycortisol	5,5	84
Sulfoconjugués =====		
Pregnenolone	7,8	118
17 α OH pregnenolone	53,7	805
DHA	11,4	171
Androstenediol	27	406
7 ceto DHA	0,3	4,5
16 α OH DHA	0,16	2,4
Testostérone	7,3	109

Il faut remarquer

- La grande quantité de dérivés sulfatés
- L'importance de 5 ene 3 β ol stéroïde
quantité importante de pregnenolone et de DHA libre et sulfoconjuguées,
de 17 α OH pregnenolone libre et sulfoconjuguée.
La présence de 7 cété DHA et 16 α OH DHA libre et sulfates.
- L'existence de testostérone libre et sulfatée
- La faible quantité de 11 β OH androstenedione.
- La faible quantité de cortisol par rapport au désoxycortisol.

Il est probable que la tumeur sécrète

Les dérivés 5 ene 3 β ol stéroïdes
de la testostérone libre et sulfatée
de l'androstenedione.

On peut supposer les activités enzymatiques suivantes :

déficiences en 3 β ol déshydrogénase
faible activité de la 11 β hydroxylase
déficiency de 17-20 desmolase en raison du rapport.

17 α OH pregnenolone élevé
DHA

une activité sulfokinase importante.

EN SOMME

Prématuration hétérosexuelle chez une fille de 33 mois due à un adénome
surrénalien d'évolution favorable après 4 ans d'évolution.

A noter, La réponse positive au test à l'ACTH et la poussée évolutive
secondaire.

La sécrétion de testostérone par la tumeur.

Plusieurs déficits enzymatiques dont la 3 β ol déshydrogénase.

OBSERVATION n° 5

V. Franck

né le 1.12.1967

Hospitalisé le 4.6.1970 - Service du Professeur JEUNE

ANTECEDENTS - Pas d'antécédents particuliers familiaux ou personnels.

HISTOIRE ACTUELLE

Age chronologique : 2 ans 6 mois

Deux à trois mois avant l'hospitalisation, la mère remarque des poils pubiens et une poussée de croissance.

A l'occasion d'un examen pour urethroragie on découvre :

- une précocité sexuelle

- . une pilosité pubienne P 2, sans pilosité axillaire A 0.
- . un développement de la verge - 8 cms de long, 5 cms de diamètre érectile.
- . des bourses bien développées, non pigmentées.
- . des testicules normaux pour l'âge.
- . la prostate est perçue.
- . l'aspect de la peau est de type pré-pubertaire sans acné.
- . la voix est normale
- . l'auréole des seins est pigmentée.

- une avance staturo-pondérale

- . taille : 101 cms (+ 3 DS)
- . poids : 17,500 ks (+ 3 DS) - normal pour la taille
- . segment inférieur : 47 cms
- . envergure : 99 cms
- . diamètre biachromial : 25 cms
- . diamètre bitrochanterien : 18 cm

- une avance de la maturation osseuse = 5 ans

L'examen somatique révèle :

- . une tension artérielle à 10/5
- . une masse de l'hypochondre gauche
- . une absence d'autres symptômes associés.

LES EXAMENS PARACLINIQUES

- Le bilan central normal

Fond d'oeil, radiographie du crâne, électroencéphalogramme
FSH inférieurs à 3 unités-souris

- Le bilan biologique

Numération formule et ionogramme sanguin normaux. Glycémie normale. Urocytogramme : type masculin.

Le bilan hormonal

- 17 CS élevés entre 72 et 180 mg/jour
La chromatographie montre des dérivés sulfoconjugués exclusivement représentés par le DHEAS.

La DHEA glycoconjuguée est importante

La DHEA S + G représente 62 % des 17 CS

Le rapport $\frac{A}{E}$ est inférieur à 1.

Nette prédominance des II desoxy 17 CS

Augmentation des II oxy 17 CS avec prédominance de la II OH - androstérone.

- élévation du pregnanetriol
- des KGS entre 7 et 12 mg 3/jour
- du cortisol plasmatique et urinaire

Le test de freination

montre une absence de réponse des 17 CS

une modification de la répartition de la chromatographie.

Persistance des II desoxy Stéroïdes

nette diminution des II oxystéroïdes

Les KGS s'abaisseront partiellement à 2,56 mg/jour

- Le bilan radiographique

La radiographie simple de l'abdomen révèle des calcifications dans la région surrénalienne gauche.

L'urographie intra-veineuse montre un abaissement du rein gauche.

L'artériographie rénale globale (Docteur A. PINET) par technique de SELDINGER à partir de l'artère fémorale droite sous anesthésie générale :

"Dès les premiers clichés, on voit apparaître une arborisation anarchique émanant de l'artère rénale gauche, d'une branche de l'artère splénique et de petits rameaux aortiques directs; cette vascularisation dessine une volumineuse tumeur arrondie de 8 cms de diamètre collée contre l'aorte, refoulant en bas l'artère rénale gauche et en haut l'artère splénique et l'artère coronaire stomachique. De nombreux schunt artérioveineux sont visibles précocement et se confirment sur les clichés plus tardifs. L'ensemble de la tumeur est très vasculaire.

Il semble bien s'agir d'une tumeur de la surrénale gauche de nature maligne".

INTERVENTION - 19.6.1970 (Docteur MOLLARD)

Grande incision médiane trans-péritonéale.

Il s'agit bien d'une tumeur de la surrénale gauche très certainement maligne étant donné l'hypervascularisation veineuse. On l'enlève assez facilement et très complètement. Fermeture en un plan.

Examen de la pièce -

Tumeur encapsulée bien circonscrite pesant 380 grammes, arrondie, de la taille d'un gros pamplemousse. A l'ouverture médiane extrêmement peu de sang sort de la tumeur qui est faite de deux zones parfaitement distinctes :

1°/ une zone chamois sur 1/3 de la surface coupée.

2°/ un tissu périphérique d'allure nécrotique extrêmement friable et brunâtre.

EXAMEN MICROSCOPIQUE - (Docteur J. GILLY)

La tumeur est extrêmement nécrotique et hémorragique. Elle est constituée par des cordons cellulaires entourés de très nombreux capillaires ; ces cordons sont constitués de cellules inégales souvent très volumineuses à noyaux irréguliers fréquemment monstrueux ou multiples, avec présence de quelques mitoses. Parmi ces cellules la plupart ont un cytoplasme eosinophile, pâle ou vacuolaire, par contre, un certain nombre sont volumineuses, très claires avec un cytoplasme spumeux.

Sur un des fragments on note la présence de plusieurs embols à l'intérieur de vaisseaux.

L'aspect est celui d'un corticosurrénalome malin.

EVOLUTION - immédiate

Chute biologique des 17 CS, ce qui laisse à penser que la tumeur a été enlevée totalement.

Une cobalthérapie complémentaire est pratiquée.

Six mois après l'intervention on note une diminution des signes de virilisme. La prise de taille n'a été que de 4 cms.

En Février 1971 - 3 ans 2 mois

Poids : 18,400 kilos

Taille: 107 cms

Age osseux : 6 ans 10 mois

Aspect de stabilisation de la maturation (Docteur SEMPE)

Organes génitaux externes identiques.

En Mars 1971 -

Les examens biologiques font suspecter une rechute :

élévation des 17 cétostéroïdes

anomalie de la chromatographie (élévation de la DHEAS)

les dosages de 17 CS restent stables ensuite.

Aucune modification clinique

La taille suit la 3e DS

Pas de modification des organes génitaux externes

T A = 9,5

Les examens complémentaires sont normaux :

U.I.V.

Scintigraphie

Radio pulmonaire

Radio du squelette

L'artériographie le 13.4.1971

Par voie fémorale gauche dans un premier temps, un catheter a été remonté sélectivement dans l'artère rénale gauche dont un cliché obtenu par injection sélective montre une vascularisation normale.

La petite calcification irrégulière située juste en dehors du bord du rein est une tache (artefact) sans valeur diagnostique.

Une injection globale en incidence de face ne montre aucune hypervascularisation anormale qui soit caractéristique dans l'ère abdominopelvienne. L'aspect d'encorbellement se projetant sur la région postérieure de la onzième côte gauche correspond vraisemblablement à la grosse tubérosité gastrique, les artères descendantes issues de la dixième intercostale droite sont inhabituelles mais existaient déjà sur la première artériographie. L'image hypervasculaire se projetant sur le rein gauche correspond aux anses grêles et nous ne les retenons pas.

Une deuxième injection réalisée en incidence de face, mais plus centrée sur la région hépatique ne montre pas d'hypervascularisation ou d'écartèlement anarchique dans cette région, et tout au plus peut-on retrouver un aspect peut-être un peu hypervasculaire correspondant soit à l'extrémité la plus à gauche du lobe soit à la grosse tubérosité, sans aucun aspect de certitude. L'aspect de discrètes sténoses à l'origine de l'artère rénale gauche, visibles sur la série précédente, a disparu. Il s'agissait d'un aspect de spasme.

Une série en oblique antérieure droite ne montre toujours pas d'image caractéristique d'hypervascularisation. Tout au plus peut-on noter l'aspect déformé de l'hémicoupe diaphragmatique gauche dans une région coïncidant avec la petite vascularisation un peu suspecte notée au niveau des branches de l'artère hépatique ou de l'artère coronaire stomachique.

En conclusion, bilan artériographique plutôt décevant, laissant planer un doute sur la région sous diaphragmatique gauche, mais où peut-être un cathétérisme sélectif des veines pourrait apporter quelques précisions.

Cavographie le 3.5.1971

Pas d'images suspectes.

Prélèvement étagé pour dosages biologiques en cours.

Pas d'incident.

L'enfant repart chez lui sous surveillance biologique plus étroite.

On a la surprise de voir les 17 ÇS redescendre après cet examen à 1,32 mg/j. le 12.5.1971, et rester stables par la suite (destruction d'un foyer tumoral lors de ces examens ?).

EN SOMME

Nouvelle observation de tumeur surrénalienne virilisante chez un garçon de 2 ans 6 mois. Il s'agit vraisemblablement d'un corticosurréalome.

A noter une reprise évolutive biologique un an après l'intervention paraissant avoir partiellement rétrocedé après les investigations scintigraphique, artériographique et surtout cavographique (destruction d'un foyer tumoral ?).

-oOo-

DATE		Diurèse (ml/j.)	17 Cétosté- roïdes (17CS) mg/j.	Corticoïdes detogéniques (KGS) mg/j.	Créatinine (gr/j.)	
11.6.70	TEMOINS	350	72,20	5,20	0,18	Cortisol libre urina re
12.6.70	"	420	166,3	6,3	0,23	76 µg/j.
14.6.70	Sous Dectancyl (faible dose) 20 γ /kg/j.	220	79,20	2,8	0,07	
15.6.70	"	540	191,2	6,90	0,25	
16.6.70	"	750	309,5	9,66		
17.6.70	(forte dose) 8 mg/j.	480	180,8	5,82	0,24	
18.6.70	"	750	222,9	7	0,39	
19.6.70	"	440	87,6	2,56	0,09	
24.6.70	APRES INTERVENTION (4ème jour) (Traitement : CORTISONE)	630	1,53	16,79	0,12	
6.7.70	CONTROLE	840	3,46	4,82		17 OH Corti stéroïdes mg/j.
27.3.71	"	450	4,67	2,82		1,78
17.6.71	APRES CAVOGRAPHIE	700	2,97	2,44		1,55
27.7.71		770	2,75	2,92		

5.6.70

TEMOIN

CORTICOIDES PLASMATIQUES : 29 µg % (augmenté)

	TEMOIN	3ème jour SOUS Faible dose	DECTANCYL Forte dose	RECHUTE ?	APRES CAVOGRAPHIE
DATE	5.6.70	16.6.70	19.6.70	2/2.71	12.5.71
Diurèse ml/j.	400 ml	750	440	610	810
17 Cétostéroï- des	181	309	90	5,12	1,058
SULFOCONJUGUES	198	274	90	3,48	1,058
DHEA	198	225	90	3,045	0,923
ETIOCHOLANOLONE	0	3	0	0,203	0,031
ANDROSTERONE	0	0	0	0	0,012
GLYCUROCONJUGUES	22,21	14,10	4,136	1,311	0,934
DHEA	15,265	0,750	0,110	0,076	0,003
ETIOCHOLANOLONE	0,533	2,625	0,385	0,190	0,307
ANDROSTERONE	3,333	7,500	1,100	0,608	0,215
11 OXY 17 CETO- STÉROÏDES	1,065	2,886	0,275	0,315	0,168
11 OH ETIOCHO- LANOLONE	0	0,075	0	0,007	0,015
11 OH ANDROS- TERONE	0,666	1,312	0,110	0,190	0,061
11 = 0 ETIO- CHOLANOLONE	0,266	0,937	0,110	0,114	0,092
11 = 0 ANDRO- STERONE	0,133	0,562	0,055	0,003	0,003

CHAPITRE I

RAPPEL CLINIQUE ET ETIOLOGIQUE

RAPPEL ETIOLOGIQUE

La relative rareté de cette affection rend difficile son appréciation. L'ensemble des cas observés par un même auteur n'excède pas la dizaine. Aussi la plupart des statistiques ont-elles été colligées à partir des données de la littérature, données souvent erronées, quelques observations ayant été publiées plusieurs fois sous des dénominations différentes. Les formes mixtes sont très fréquentes et selon les auteurs, elles sont classées sous des rubriques variables. Les statistiques englobent très fréquemment les tumeurs de l'adulte et de l'enfant, leur comparaison étant donc souvent aléatoire.

Il existerait une centaine de cas publiés chez l'enfant.

Il semble que l'on puisse mettre en évidence les éléments suivants :

- Prédominance chez la fille : quelque soit l'âge :

HEINBECKER sur 113 cas trouve 94 filles, soit 82,3 %.

BIERICH sur 134 cas trouve 94 filles, soit 70 %.

Parmi les 95 observations colligées par DECOURT, 75,8 % des enfants sont de sexe féminin.

Sur les 20 cas retrouvés récemment dans la littérature, 80 % sont des filles.

Parmi nos 5 observations, nous retrouvons 3 filles et 2 garçons.

- Prédominance des formes virilisantes chez l'enfant :

HEINBECKER trouve 51 % de tumeurs virilisantes avant 12 ans.

Dix sur 104 cas de tumeurs surrénaliennes trouve 9 tumeurs virilisantes dont 9 sont des enfants.

GUINET sur 7 cas relève 4 enfants, 3 femmes adultes.

- Il s'agit d'une affection tumorale surrénalienne rare.

* PRUNTY en 1964 : sur 370 tumeurs surrénaliennes (adultes et enfants) relevées dans la littérature relève 1/3 de forme virilisante.

DIX sur 104 cas (adultes et enfants) note 11 tumeurs virilisantes - 5 mixtes.

- Les tumeurs surrénaliennes de l'adulte sont surtout non fonctionnelles ou à expression glucocorticoïde.

A l'inverse celles de l'enfant sont surtout à expression virilisante. BIERICH sur 134 cas trouve 76 tumeurs virilisantes pures, 39 cas de tumeurs d'expression mixte : virilisante associée à des signes de CUSHING.

Le tableau ci-joint montre la répartition des tumeurs surrénaliennes chez l'enfant selon ce même auteur.

		T. affectant les caractères sexuels				T. affectant les caractères sexuels + Cushing				T. sécrétant aldostérone
Nombre de cas	Sexe	Total	V	F	V.F.	Total	C.	C.V.	CVF	
40	H	28	27	1	0	12	3	9	0	0
94	F	58	49	0	5	40	3	30	7	0
134	Total	86	76	1	5	52	6	39	7	0

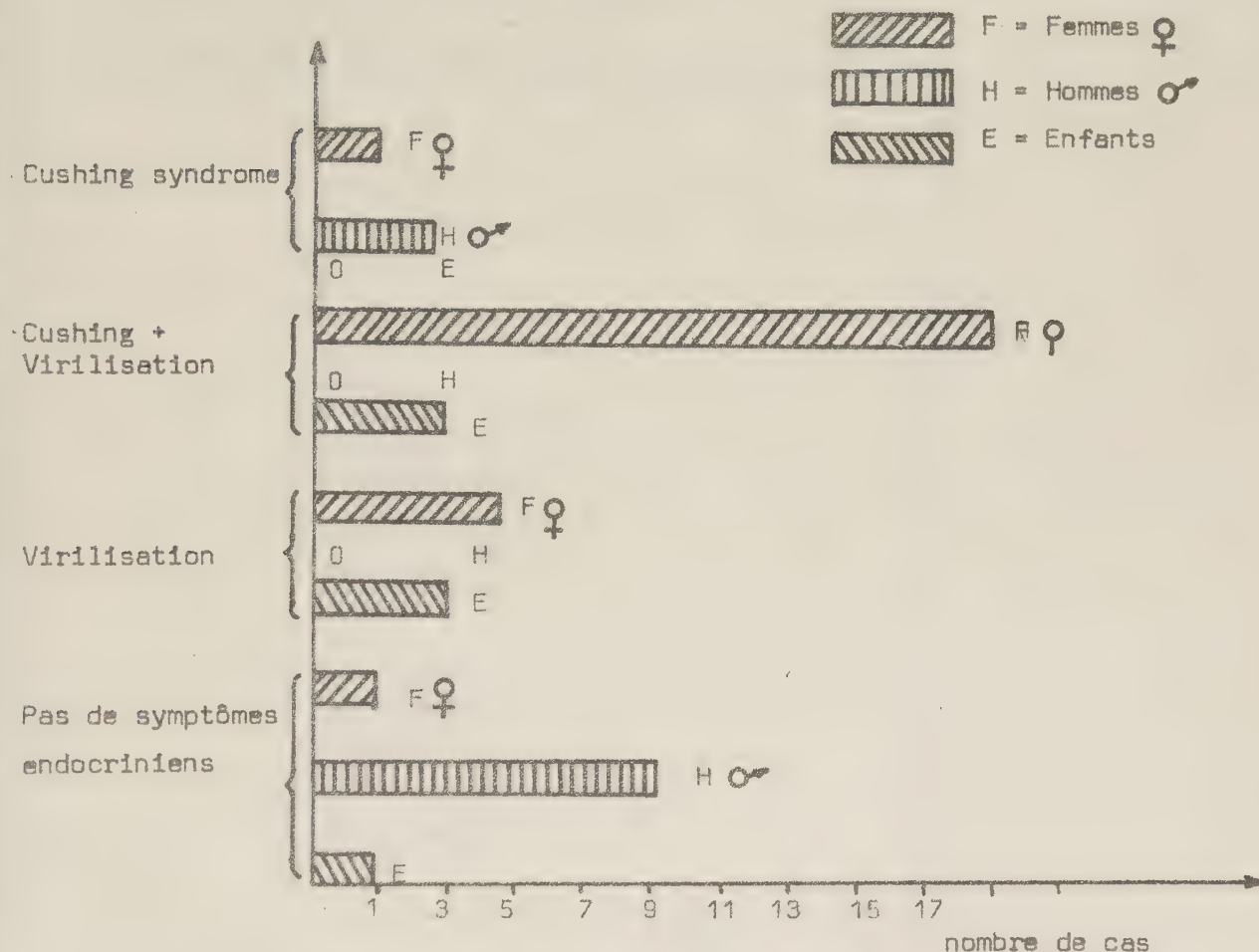
V = virilisante

F = féminisante

C = Cushing

(Extrait de OVERZIER C.)

Le tableau ci-joint montre les comparaisons de répartition par rapport à l'adulte et le sexe (selon LIPSETT)



Au cours des hypercorticismes surrénaliens de l'enfant les tumeurs virilisantes viennent en 2ème position, leurs fréquences étant de loin dominées par les hyperplasies surrénaliennes congénitales.

WILKINS (L.) en 1958, sur 167 cas d'hypercorticismes chez l'enfant de moins de 10 ans trouve :

- 99 hyperplasies surrénales congénitales.
- 68 tumeurs surrénaliennes.
 - dont 41 tumeurs avec syndrome surréno-congénital.
 - 26 Cushing isolé ou mixte.
 - 1 tumeur féminisante.

(Maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence - MALOINE Edit. - PARIS).

- Place en cancérologie infantile : très faible

En 1959, Odile SCHMERSGUTH sur 826 malades observés à l'Institut G. ROUSSY ne note que 3 cas de tumeurs corticosurrénales, les places principales étant tenues par les tumeurs rénales, osseuses, cérébrales, sympathiques, les maladies sanguines.

STATISTIQUES OBSERVEES A L'INSTITUT G. ROUSSY

Reins	135
Os	133
Cerveau	95
Parties molles	80
Sympathomes	53
O.R.L.	53
Oeil, orbite	34
Hodgkin	25
Leucémies	22
Abdomen non précisé	22
Dysembryome sacrococcygien	19
Sinus urogénital	19
Réticulose	18
Médiastin Poumon	15
Testicules	15
Ovaires	14
Thyroïde	14
Lymphosarcome	14
Système nerveux périphérique	13
Tube digestif	12
Peau	12
Foie	5
Corticosurrénal	3
Rate	1

TOTAL 826 cas

Ces données sont confirmées par celles de M. PALMEN, en 1968 : sur 256 tumeurs malignes traitées chez l'enfant (les tumeurs cérébrales exceptées) il trouve 8 tumeurs surrénales :

Néphroblastomes	100
Neuroblastomes	57
Sarcome ostéogénique	17
Tumeurs de tissus mous	18
Tumeurs ovariennes	9
Tumeurs testiculaires	5
Autres	59
dont :	{ 2 tumeurs digestives
	{ 8 tumeurs adrénaliennes
	} 16 tumeurs du tissu lymphatique

Les statistiques pratiquées aux U.S.A. dans 3 "Cancer Registries" chiffrent cette affection à 2 cas pour 1 million d'habitants.

KENNY souligne la fréquence des antécédents cancéreux familiaux parmi les cas trouvés dans son étude. Sur 7 patients décrits, 4 présentaient des antécédents nombreux, familiaux de tumeurs malignes d'origine variée.

- Des associations morbides ont été également signalées notamment certaines malformations.
 - . viscéromégalie, hémihypertrophie (FRAUMENI)
 - . corticosurrénalome, néphroblastomes (RIEDEL)
 - . dans 2 de nos observations nous retrouvons l'apparition d'une autre manifestation maligne : tumeur sarcomateuse de la joue, chorio-épithéliome.
- Une notion familiale est parfois mise en évidence, la transmission pouvant se faire selon le mode récessif autosomique.

Cette transmission héréditaire a été étudiée pour la première fois par FRAUMENI et MILLER en 1967 : ils décrivent 2 tumeurs surrénaliennes chez des jumeaux.

KENNY, en 1968, rapportait 2 cas chez deux cousins germains.

MALHOUDJI, RONAGHY et DUTZ rapportent deux nouvelles observations chez deux jumeaux ayant des parents consanguins (cousins issus de germains).

Ce mode de transmission serait le même que celui des hyperplasies surrénales congénitales. Y a-t-il une relation entre ces 2 maladies ?

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique est beaucoup plus riche en symptômes et plus impressionnant chez l'enfant que chez l'adulte. L'hypersécrétion androgène aura pour effet de déterminer des modifications spécifiques et évolutives de certains tissus dits récepteurs.

L'âge, le sexe, l'association éventuelle d'autres perturbations hormonales différencieront les types cliniques.

Les premières manifestations cliniques / Date d'apparition /

→ Sont souvent précoces.

Selon DECOURT c'est chez de jeunes enfants que la maladie est le plus souvent observée. Sur les 95 cas étudiés par cet auteur on constate la plus grande fréquence des cas observés au cours des 2 premières années. La fréquence diminue ensuite progressivement, avec une petite recrudescence entre la 6ème et la 7ème année.

Si on tient compte, non plus de l'âge auquel les malades ont été observés, mais celui où sont apparus les premiers signes de virilisation on constate que sur 88 observations où le fait est précisé, les symptômes étaient apparents :

- . au cours de la 1ère année chez 26
- . après l'âge de 2 ans chez les 39 autres.

Il apparaît en somme, que dans 55,6 % des cas des symptômes révélateurs apparaissent avant l'âge de 2 ans.

Sur les 7 cas observés par KENNY, 3 ont débuté avant 1 an, la moyenne d'âge des cas se situant à 4 ans.

Parmi nos 5 observations :

- . 3 enfants ont débuté leur maladie vers 2 ans 1/2 - 3 ans
- . 1 enfant a débuté la maladie à un an
- . 1 enfant a débuté la maladie à 5 ans 1/2.

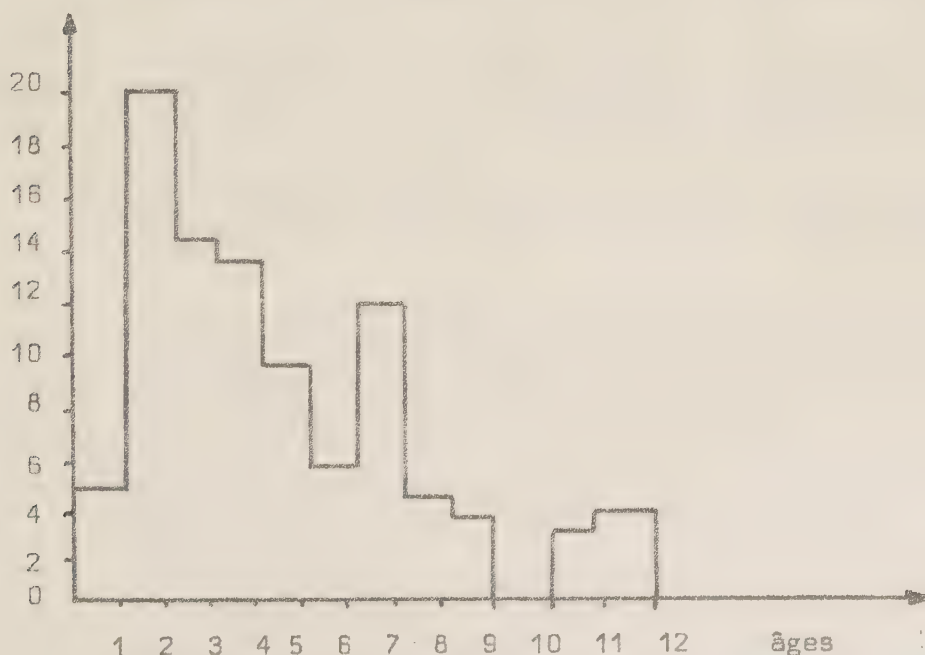
→ Il est exceptionnel que les symptômes apparaissent dès la naissance.

DECOURT en relève 5 cas.

KENNY compte 1 cas sur les 7 cas rapportés.

→ Il n'existe pas de cas rapportés pendant la vie foetale.

NOMBRES D'OBSERVATIONS PAR ANNEES D'AGE (selon DECOURT)



Nombres d'observations par année d'âge (selon DECOURT)

Les premiers symptômes

Le premier symptôme est habituellement l'apparition de poils pubiens (42 fois sur 77 selon DECOURT), soit seule, soit associée à d'autres signes, surtout à un développement génital anormal.

Assez souvent (28 cas sur 77) le développement génital anormal a été le premier signe noté : hypertrophie du clitoris chez les filles, ou du pénis chez les garçons. Plus rarement l'attention a été attirée par l'accélération de la croissance, par la mue de la voix ou par les signes abdominaux en rapport avec le développement de la tumeur (12 cas dont 9 avant tout signe de virilisation).

Le tableau clinique

Est essentiellement représenté par le syndrome androgénique aboutissant chez la fille à un syndrome de virilisation, chez le garçon à un tableau de pseudo-puberté précoce.

A.- MODIFICATION DES ORGANES GENITAUX.

1/ Chez la fille : prématuration hétérosexuelle.

- . L'hypertrophie clitoridienne est à peu près constamment notée, doit parfois être recherchée, la longueur du clitoris varie habituellement de 0,6 à 4 cms, mais elle peut être considérable. Dans certains cas l'organe atteignant la taille d'un petit doigt ou même présentait l'aspect d'une petite verge érectile, avec prépuce. Cette hypertrophie clitoridienne peut-être isolée.
- . L'hypertrophie des grandes lèvres est aussi très fréquente, associée parfois à une hyperpigmentation, les petites lèvres restant normales, de même que l'orifice vulvaire et uréthral.
- . Le complément habituel de cette déviation dans le sens masculin sera une aménorrhée primaire lorsque le sujet sera à l'âge pubertaire.

Mais on connaît quelques cas dans lesquels ces symptômes ont été compatibles avec l'apparition des règles comme ceux de BULLOCH et SEQUERA (10 ans). WALTERS WILDA et KEPLER (8 ans formes mixtes). SCHMIDT (8 ans). MEYER et FRUMEN (12 ans 1/2).

2/ Chez le garçon : l'aspect est celui d'un pseudo-puberté précoce associé au développement de poils pubiens.

- . L'hypertrophie de la verge est constante. Elle peut atteindre 8 à 10 cms de longueur et prendre l'aspect d'un pénis post-pubéral. Des érections apparaissent, voire des éjaculations, mais le liquide émis ne contient pas de spermatozoïdes. Une activité sexuelle a été mentionnée chez deux garçons de 5 ans 1/2 et 6 ans 1/2.

- . Les bourses s'allongent, se rident, se pigmentent.
- . La prostate est palpable au toucher rectal.
- . Contrastant avec ce développement génital qui peut être celui d'un adulte, les testicules restent infantiles, comme il est de règle dans les pseudo-pubertés précoces.

Il existe cependant de rares observations où un développement anormal des testicules est noté. (8 cas selon DECOURT - 7 cas selon FONTAINE et Coll. sur 34 observations). Ce développement anormal des testicules est noté même chez des garçons de 1 ou 2 ans.

Dans 3 cas où l'étude histologique a été faite, on a noté des degrés divers de maturation séminale. Chez le malade de HARWOOD et O'FLYNN, âgé de 6 ans 1/2, la biopsie montra plusieurs tubes de diamètre supérieur à la normale pour l'âge, une certaine maturation des cellules sertoliennes, la présence de cellules germinales de type spermatocytaire, mais pas de cellule de LEIDIG. L'explication de ces faits n'est pas facile.

De toute façon, on note l'absence de développement de tissu leydigien.

B.- SYSTEMES PILEUX ET AUTRES CARACTERES SEXUELS.

- Dans les deux sexes le développement d'une pilosité pubienne est constante, mais à des degrés variables allant de quelques poils jusqu'à une pilosité losangique de type masculin adulte.

La pilosité axillaire est fréquente, sur 42 observations où elle est mentionnée elle est présente 29 fois et absente 13 fois.

La pilosité faciale se retrouve souvent.

On retrouve également une pilosité généralisée au thorax et aux membres.

Le développement du système pileux paraît semblable dans les deux sexes.

- D'autres signes de virilisations peuvent être constatés : modification laryngée et voix grave. Présence d'acné.
Modification morphologique androïde.
- . hypertrophie musculaire donnant au malade l'aspect d'un Hercule enfant.
 - . augmentation du diamètre bi-acromial, morphotype masculin.

→ Modifications psychiques

Le comportement psychologique est lui aussi affecté dans le sens de l'irritabilité, de l'agressivité, et d'un éveil insolite de la sexualité. Les masturbations sont fréquentes.

C.- MODIFICATIONS DE LA CROISSANCE.

La surcharge androgénique provoque une accélération de la croissance staturale, pondérale et de la maturation osseuse.

- Dans la majorité des cas la taille des enfants est supérieure à la moyenne normale de leur âge. Selon DECOURT dans 61,9 % des cas la taille est nettement supérieure à la normale.
- La maturation osseuse ne correspond à l'âge réel de l'enfant que dans 14,6 % des cas. Dans 65,8 % des cas l'âge osseux est en avance de 2 à 9 ans sur l'âge chronologique.
- En revanche l'âge dentaire est en général correspondant à l'âge chronologique de l'enfant. Il en sera ainsi dans toutes les pubertés précoces.
- Le poids est supérieur à la normale dans la majorité des cas. Cet excès pondéral est dû en majeure partie à l'hypertrophie musculaire. Celle-ci fait défaut dans tous les cas ne comportant pas d'excès de poids.
- L'accélération de la maturation osseuse a pour effet l'arrêt prématuré de la croissance par suite de la soudure précoce des cartilages de conjugaison et la taille définitive sera donc plus petite et il en résultera également une brachyskelie.

D.- AUTRES SYMPTOMES.

- L'hypertension artérielle est très fréquemment remarquée (85,7 % des cas). L'élévation porte à la fois sur la maxima et la minima, dans 1/3 des cas l'HTA est manifeste, 30 fois sur 35 cas selon DECOURT, 5 fois sur 8 selon KENNY.

Cette hypertension artérielle peut exister en dehors de tout cushing ou tout hyperaldostéronisme, WILKINS, VILLEE et Coll. MOZZICONACI et Coll. en ont rapporté des exemples. L'explication est encore difficile, actuellement on admet 2 possibilités :

- . compression du pédicule rénal et modification du flux rénal (WILKINS, KENNY). Dans ces cas il y a hypersécrétion de renine et d'aldostérone. (BEAUDOING). (Probablement observation de V. Christian).
- . ou libération de métabolites anormaux à fonction pressive (P. GUINET).

→ La mélanodermie

Pigmentation banale des O.G.E. et noircissement des poils.

Parfois l'ensemble du corps prend une tonalité grisâtre. L'observation de MOZZICONACI citant celles de FAWCETT, de STRAUSS et KENEDY semble le démontrer. Ce fait n'a pas d'explication.

→ L'hypoglycémie

BROSTER et PATRERSON rapportent une observation de tumeur corticosurrénalienne avec virilisme chez une fillette de 14 ans qui mourut dans un tableau d'hypoglycémie à forme neurologique. L'autopsie n'a pas révélé de lésions pancréatiques ou hépatiques.

→ Masse abdominale

Est très fréquemment perçue cliniquement (48,4 % des cas), 2/3 des cas selon GOLDSTEIN.

2 cas sur 7 selon KENNY.

3 fois sur nos 5 cas.

LES FORMES CLINIQUES

→ Selon l'âge : l'enfant pubère

. exceptionnelles chez le garçon pubère, les tumeurs surrénaliennes ayant des manifestations féminisantes.

. chez la fillette pubère

Les manifestations androgéniques seront révélées par un hirsutisme, avec hypertrophie clitoridienne, atrophie mammaire, Ces manifestations seront le plus souvent associées à l'aménorrhée. Selon l'âge d'apparition de cette tumeur l'aménorrhée pourra paraître primaire ou secondaire. Les formes sans aménorrhée sont exceptionnelles.

→ Les formes mixtes

. Les états de transition avec la maladie de Cushing occupent une grande place chez l'enfant, les hypercortisolemies associant presque toujours un certain degré d'hyperandrogénie.

BIERICH trouve 39 cas sur 134 étudiés.

. Les états associant des signes de féménisation sont exceptionnels.

LEZOUH relève 5 cas d'association virilisation + féminisation, 7 cas où s'associent en plus des manifestations de cushing. Plus récemment FONTAINE a publié 2 cas de puberté précoce avec gynécomastie chez 2 garçons de 3 et 5 ans.

HALNI et Coll. a publié récemment l'évolution d'une tumeur virilisante en tumeur féminisante chez une petite fille de 4 ans sous traitement à l'op'DDD.

Une de nos observations a présenté au cours de l'évolution et après traitement à l'op'DDD une gynécomastie.

* Les tumeurs surrénaliennes ectopiques

Exceptionnelles également il reste peu de cas publiés dans la littérature.

1°/ Hépato- (ou surrénalopédo) : se voit plutôt après 20 ans.

2°/ Testiculaires : elles sont exceptionnelles - ALLIBONE et Coll. en 1969 en ont publié un cas. L'attitude des deux testicules est rassemblée. La biopsie testiculaire ne permet pas toujours le diagnostic.

Ces tumeurs surrénaliennes gonadiques ectopiques se comportent biologiquement comme des tumeurs surrénaliennes.

3°/ Pneumo- : WILKINS (1-) publia un cas chez un enfant de 3 ans réa-
lisant un syndrome de cushing et de virilisation.

* Les tumeurs métastatiques

L'apparition de métastases est toujours à craindre.

dans 56 % des cas pulmonaires.

44 % des cas hépatiques.

41 % des cas de métastases (MUTTER).

D'autres localisations sont possibles : plevre, médiastin, os, peau, moëlle osseuse, rate, glandes surrénales opposées, thyroïdes ...

Ces métastases sont le plus souvent fonctionnelles : reproduisant le type hormonal de la tumeur primitive, mais il existe des cas où les manifestations hormonales furent d'efférences.

CHAPITRE II

ETUDES RADIOLOGIQUES

Les tumeurs surrénaliennes sont souvent manifestes. Cliniquement une masse abdominale est souvent palpable, mais cela n'est pas toujours le cas.

Un diagnostic anatomique et topographique est indispensable avant l'acte chirurgical.

L'enquête radiologique comporte un certain nombre d'épreuves de valeur différente. Le cliché simple de l'abdomen, la tomographie, l'urographie intra-veineuse, la nephrotomographie, le retro-pneumopéritoine, l'artériographie, la cavographie.

1°/ La radiographie simple de l'abdomen :

Ce cliché donne rarement des informations importantes sur les glandes surrénales, leur densité étant analogue à celle des tissus voisins.

Il permet parfois de limiter les contours d'une tumeur.

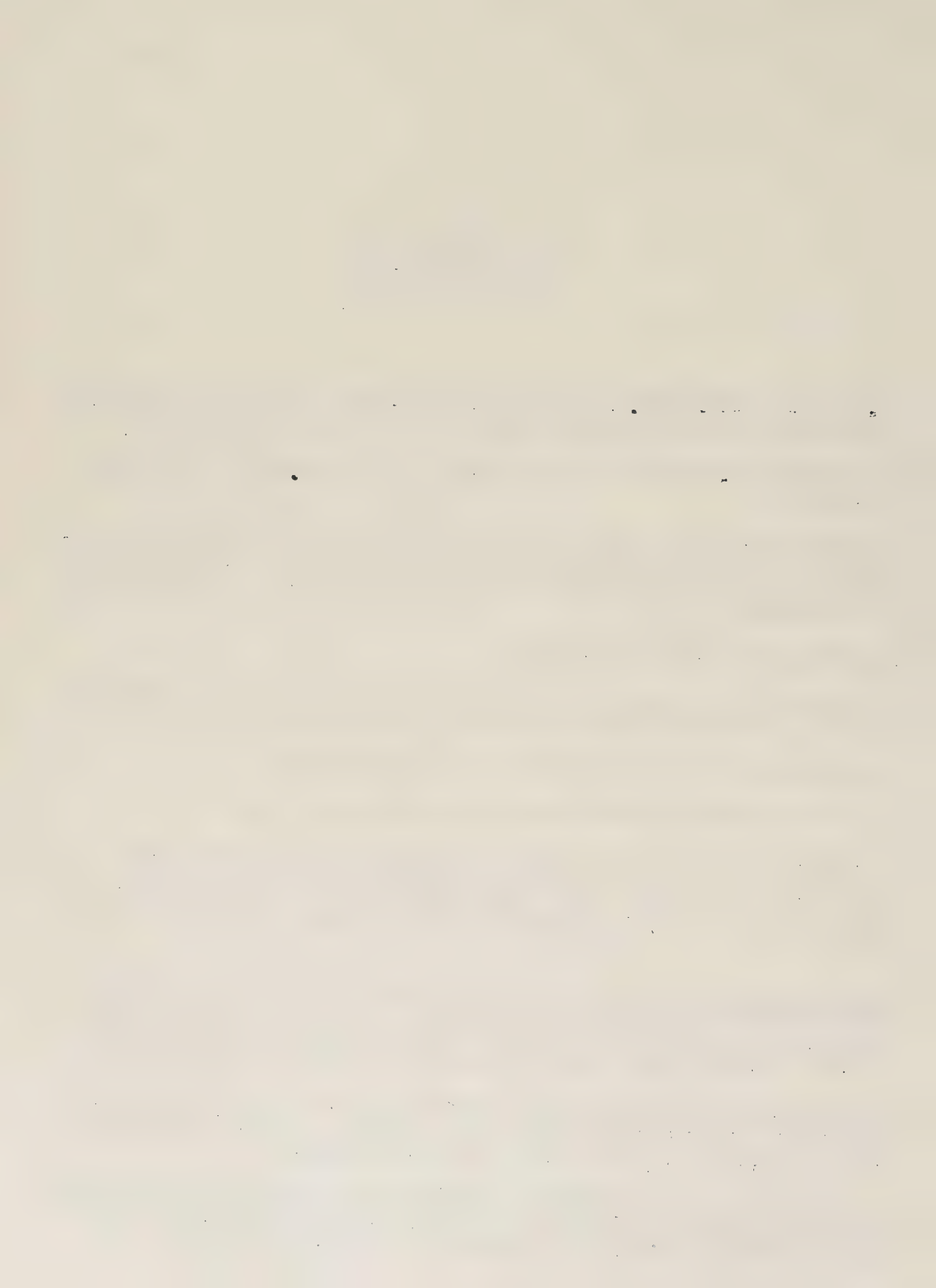
Il est une référence indispensable aux clichés après opacifications.

Il identifie assez fréquemment des calcifications surrénales, soient massives, secondaires à une hémorragie tumorale soient plus limitées, pommelées, irrégulières. Elles existeraient dans 31 % des cas de carcinome, elles seraient tout aussi fréquentes dans les adénomes (MORTON A. et MEYER).

2°/ Les tomographies simples des régions rénales et surrénales donnent rarement des résultats satisfaisants isolément. Par contre associées à l'urographie intra-veineuse, elles sont intéressantes et permettent alors de mieux délimiter les contours rénaux aux temps néphrographiques.

3°/ L'urographie intra-veineuse est une méthode classique d'exploration. Elle peut montrer un déplacement latéral, une rotation, un abaissement des cavités excrétrices du rein, surtout des calices supérieurs.

Cet examen ne donne des résultats intéressants que dans les grosses tumeurs capables de déformer ou de déplacer le rein. Mais dans certains cas une tumeur volumineuse peut ne se traduire par aucune image anormale.



4°/Le rétro-pneumopéritoine (R.P.P.) (CHAIX, LEFEBVRE, MORTON).

Cette technique s'est surtout étendue depuis 1947.

On cherche par cette méthode à réaliser une dissection gazeuse des espaces cellulaires, permettant de découvrir les contours des organes rétro-péritonéaux, par la création d'un contraste artificiel.

Technique : Il existe 2 voies d'abord :

- l'abord direct de l'atmosphère périrénale, par ponction de la région lombaire chez le sujet assis.
- l'abord pré-sacré par ponction de l'espace rétro-rectal sur le sujet en position genu pectoral. Les gaz employés sont l'air, l'oxygène, le gaz carbonique ou l'hélium. Dès la fin de l'injection on effectue des clichés simples de l'abdomen et surtout des coupes tomographiques de la région surrénale de face, éventuellement en oblique, le malade en décubitus. Il est aussi intéressant d'avoir des clichés en position debout, ce qui permet aux reins de descendre et d'ouvrir l'espace surrénal. L'examen peut être combiné à l'urographie intra-veineuse.

Dans tous les cas le malade reçoit une prémédication à base de sédatifs permettant de supporter cet examen. Chez l'enfant la quantité de gaz insufflé dépend de l'âge et du poids. Elle est de l'ordre de 150 ml. au dessous de 5 ans - 250 - 300 ml. à 10 ans - 500 ml au delà.

L'anesthésie générale est toujours indiquée.

Incidents et accidents :

Bien que peu fréquente (1 %) l'embolie gazeuse grève lourdement cette exploration puisqu'elle entraîne une mortalité d'environ 5‰ (LEFEBVRE). L'analyse de ces accidents montre que la voie directe est plus dangereuse que la voie présacrée, que l'air et l'oxygène sont sensiblement aussi dangereux. La fréquence de l'embolie gazeuse semble pouvoir être réduite au minimum si l'on observe les contre-indications habituelles (défaillances cardio-respiratoires, infections locales) et si l'insufflation est faite assez lentement sous pression contrôlée. Pour certains, bien que la voie présacrée soit moins dangereuse, la voie lombaire est plus satisfaisante, car elle souligne mieux les structures entourant les reins, et ses échecs sont moins fréquents.

En ce qui concerne le gaz employé, on préfère le plus souvent le CO₂ qui a l'avantage d'une résorption rapide, étant 20 fois plus diffuse que l'O₂.

Néanmoins cet examen est en général bien supporté.

L'emphysème périnéo-scrotal est sans gravité, vite résorbable.

L'emphysème médiastino-cervical, témoignage des communications naturelles abdomino-thoraciques, dépend de la perméabilité des orifices diaphragmatiques. Il est favorisé par une trop grande pression d'insufflation, la position assise, il entraîne parfois une dysphonie et une dysphagie discrètes. Rapidement résorbable en décubitus, aussi conseille-t-on aux sujets ayant subi un R.P.P. d'observer le repos au lit 12 à 24 heures.

Localités :

Une bonne diffusion du gaz rétro-péritonéal permet de bien analyser le cadre des loges surrénaliennes.

Elles se projettent au-dessus ou en dedans du pôle supérieur des reins, sous forme d'une opacité triangulaire de petite taille toujours inférieure à la hauteur d'un corps vertébral lombaire.

La corticale droite est le plus souvent triangulaire et ses bords concaves, la gauche est parfois triangulaire, souvent elle est semi-lunaire avec un bord externe et inférieur convexe, un bord externe concave.

L'existence d'une concavité des bords est un bon signe de glande normale.

En fait il existe une grande variabilité de taille et de forme des surrénales chez le sujet normal.

Certaines structures anatomiques de la région peuvent créer des images trompeuses qu'on doit connaître avant d'interpréter un cliché. La graisse qui entoure la surrénale est parfois épaissie et dessine une ombre irrégulière, parfois importante chez les sujets obèses. Les nombreuses travées fibreuses qui réunissent le fascia périrénal et la capsule du rein, ajoutée à la graisse de l'espace périrénal, créent des superpositions néfastes.

Enfin les organes de voisinage peuvent gêner l'interprétation : Estomac gastrique, queue du pancréas, rate, lobe du foie anormal, liquide dans l'antre gastrique et le duodénum. Le risque est de prendre des images parasites pour des hypertrophies ou des tumeurs.

Dans les tumeurs corticosurrénales, la surrénale tumorale perd ses angles angus, s'arrondit, devient parfois sphérique, les 2/3 supérieurs de la glande deviennent convexes. La surrénale contro-latérale paraît quelquefois petite, laissant prévoir l'atrophie. Ceci permet de la différencier de l'hyperplasie où les deux glandes sont volumineuses.

Parfois le décollement tissulaire est difficile à obtenir d'un côté laissant prévoir une tumeur adhérente.

Le pourcentage de succès de la technique est variable selon les auteurs. Dans les tumeurs virilisantes fréquemment volumineuses l'examen peut arriver en évidence la tumeur. Selon MORTON elle a été visualisée 3 fois sur 7 adénomes.

5°/ L'artériographie : cf. (CHAIX - LEFEBVRE)

Entrée en pratique courante depuis une dizaine d'années, actuellement largement utilisée pour le diagnostic des tumeurs surrénaliennes, la plupart des auteurs utilisent la technique de SELDINGER, par voie fémorale et cathéterisme rétrograde, non traumatisante pour la tumeur et permettant de contrôler le point d'injection. La voie fémorale est pratiquement toujours employée chez l'enfant. Chez le petit enfant de moins de 10 kilos, il est souvent nécessaire de recourir à la dénudation de l'artère fémorale. L'anesthésie générale est toujours nécessaire. On pratique une aortographie. La quantité de produit de contraste injectée ne dépasse pas 1 ml/kilo de poids corporel d'un produit tri-iodé à 38 %. Cette injection est réalisée sous une pression de 3 à 4 kilos à l'aide d'un appareil automatique. La prise des clichés fait appel à un sériographe rapide.

Les incidents et accidents sont ceux de toutes injections intra-vasculaires de produit de contraste iodé. Il est difficile de donner des chiffres sur le nombre d'accidents enregistrés. Il serait de 0,03 % - 0,06 % (LEFEBVRE). Il n'existe pas de statistiques particulières concernant l'enfant.

La méthode vise à l'opacification des artères surrénaliennes et des capillaires glandulaires :

- pour mettre en évidence la glande et en définir les altérations morphologiques, ou architecturales vasculaires.
- pour mettre en évidence les éventuelles tumeurs ectopiques et les éventuelles métastases hypervasculaires.

RESULTATS :

Chez le sujet normal, les vaisseaux surrénaux et la glande surrénale ne sont qu'inconstamment visibles par l'artériographie. Schématiquement il existe 3 artères surrénales :

- une artère supérieure née de la diaphragmatique inférieure.
- une artère moyenne née de l'aorte à hauteur de la mésentérique supérieure (mais elle peut provenir de l'aorte, de l'artère rénale, du tronc coeliaque ou de la diaphragmatique inférieure).
- une artère inférieure née de l'artère rénale (elle peut provenir de l'aorte seule, ou de l'aorte associée à l'artère rénale).

En fait il existe de nombreuses variations anatomiques et cette disposition paraît rarement rencontrée.

On observe une grande variation de nombres et d'origine des artères surrénales.

De plus les artères se divisent en de très nombreux rameaux de petit calibre avant d'aborder la glande. Aussi est-il souvent difficile de reconnaître les vaisseaux surrénaux sur une artériographie normale.

Des 3 artères surrénales les plus souvent visibles sont dans l'ordre décroissant : l'inférieure, la supérieure et la moyenne. A gauche l'artère splénique, à droite les artères hépatiques et gastro-duodénales masquent les espaces surrénaux.

L'opacification de la glande elle-même est plus fréquente, elle est homogène, reproduisant la configuration anatomique de la glande surrénale au temps capillaire ou parenchymateux de l'examen. Contemporaine de l'image néphrographique, l'image obtenue se voit pendant un temps bref de l'ordre de quelques secondes. La surrénale droite peut être visible dans la moitié des cas.

La surrénale gauche est moins souvent visible, masquée par l'ombre du rein, probablement du fait de son siège plus adréнал que surrénal. De plus la veine splénique traverse souvent la région surrénale gauche. Dans les tumeurs corticosurrénales, la tumeur se manifeste au temps artériel par l'apparition, dans une zone plus ou moins limitée de la région surrénale, de nombreux vaisseaux d'aspect tumoral anastomosés et enchevêtrés, de calibre irrégulier, de trajet tortueux. Ces vaisseaux proviennent de l'une quelconque des artères surrénales. On peut voir dans certains cas un remplissage veineux précoce, dès le temps artériel, évoquant l'existence d'un shunt artério-veineux. Au temps capillaire l'accumulation du produit de contraste permet de dessiner les contours de la tumeur surrénale. L'artériographie fait aussi apparaître le déplacement des reins et des vaisseaux avoisinants, signes indirects de la tumeur; au temps néphrographique, le rein est déplacé vers le bas, son pôle supérieur peut être aplati et élargi, les artères rénales sont aussi déplacées vers le bas et étirées; le déplacement peut aussi intéresser l'artère hépatique commune ou l'artère splénique.

Les signes angiographiques ne sont pas toujours au complet. L'hypervascularisation tumorales se voit dans les tumeurs solides, les plus fréquemment observées, mais fait défaut dans les tumeurs kystiques; dans ce dernier cas, l'opacification de la surrénale pathologique au temps parenchymateux permet d'évoquer le diagnostic. Le déplacement des vaisseaux ou du rein adjacent n'est visible que si la tumeur est de taille suffisante.

Il est théoriquement possible que les petites tumeurs faiblement vasculaires ne soient pas visibles à l'angiographie, mais cette éventualité paraît rare, limitée à quelques cas et l'artériographie donne presque toujours des résultats positifs dans les tumeurs corticosurrénales.

Par contre l'artériographie ne permet pas de préjuger de la nature bénigne ou maligne de la tumeur. Certains accordent une valeur à l'intensité de la vascularisation, qui est très forte dans les tumeurs malignes, plus légère dans les adénomes. Certains adénomes de petite taille peuvent ainsi passer

inaperçus. L'existence d'un shunt artério-veineux peut être considéré comme un indice de malignité. Cependant, il ne s'agit là que de simples présomptions.

Les échecs de l'artériographie paraissent rares. En cas de doute chez le grand enfant comme chez l'adulte on peut tenter l'artériographie sélective qui peut reconnaître une vascularisation tumorale par les artères surrénales.

Pour obtenir de meilleures images il est conseillé (KAHN cité par CHAIX) d'utiliser l'injection d'un vasoconstricteur sympathicomimétique ou de faibles quantités d'adrénaline dans l'artère rénale ou le tronc coeliaque. Cette méthode aurait l'avantage d'obtenir un meilleur contraste entre les images surrénales tumorales et les images extra-surrénales par blocage circulatoire.

Cette technique permet de mieux visualiser :

- . le nombre, le trajet, le calibre des troncs artériels.
- . les ramifications artériolaires.
- . la surrénalographie et la tumorographie.
(réticulation, aspect spongieux, lacs sanguins)

La comparaison des résultats entre artériographie et rétropneumopéritoine est encore difficile à effectuer. Le R.P.P. étant utilisé et expérimenté depuis 1947. Les contrastes des images surrénales sont souvent bien meilleurs sur les tomographies pratiquées après R.P.P. (CHAIX et BRET).

Les incidents :

Cet examen pratiqué par une équipe entraînée est généralement très bien toléré.

Dans la thèse de CHAIX il n'est observé aucun signe de choc.

Il n'observe pas d'accidents surrénaux. Des incidents locaux communs à toutes les artériographies pratiquées par SELDINGER ont été rarement observés : thrombose fémorale, hématomes nécessitant évacuation chirurgicale et suture fémorale.

6°/ L'association Retro-pneumopéritoine et angiographie

est peu utilisée car elle augmente le risque d'accidents, mais elle aurait l'avantage de visualiser des tumeurs de petit diamètre.

7°/ La Phlébographie et cathétérisme des veines surrénaliennes (REUTER, COPE, SUC)

Le cathétérisme des veines surrénaliennes est une technique actuellement bien codifiée. Il permet de visualiser la vascularisation glandulaire, mais aussi et surtout de prélever des échantillons sanguins afin d'étudier les concentrations hormonales de la veine éfferente, ce qui offre non seulement l'avantage de permettre le diagnostic de localisation de petites tumeurs surrénaliennes, mais aussi d'explorer séparément la sécrétion des capsules surrénales et de déceler les tumeurs ectopiques.

BUCHT pour la première fois cathétérisa la veine surrénale gauche, en 1962, depuis 1967 (REUTER) le cathétérisme veineux surrénalien droit est bien mis au point, quoique plus difficile qu'à gauche.

Disposition anatomique :

Le Système veineux surrénalien offre l'avantage de se drainer dans une veine unique.

La veine surrénalienne reçoit par ses bords latéraux les branches disposées de façon régulière et symétrique.

A gauche : La veine surrénalienne traverse la glande oblique de haut en bas et en dedans, se jette dans la paroi supérieure de la veine rénale gauche à 4 cms. environ de la veine cave inférieure, généralement immédiatement à gauche de la colonne, en dedans de la veine spermatique.

A droite : La veine surrénale est très courte, légèrement oblique en haut et en dedans, elle se jette dans la veine cave au niveau de la face postéro-latérale droite à 3 ou 4 cms, au-dessus de la veine rénale droite.

Il existe cependant des variations anatomiques, surtout à droite, possibilité de veines surrénaliennes multiples, abouchement de la veine surrénalienne droite dans la veine rénale, la veine hépatique, veines lombaires, rénales ou dans le système porte.

Ces variations sont de fréquence variable selon les auteurs. Ajoutées au petit diamètre de la veine et à son court trajet, elles expliquent la difficulté du cathétérisme du côté droit.

La technique :

Est basée sur l'utilisation d'une sonde d'Odman à courbure préformée selon sa destination. L'extrémité est effilée, sa progression est contrôlée sous amplificateur de brillance. La sonde est introduite dans la veine fémorale selon la technique percutanée de SELDINGER.

A gauche : Un premier cathéter permet de pénétrer dans la veine rénale gauche et permet de laisser en place un guide métallique sur lequel est monté un deuxième cathéter. Celui-ci peut cathétériser la veine surrénalienne gauche grâce à une extrémité distale recourbée vers le haut. Une injection test permet de repérer la bonne position du cathéter en constatant le trajet rectiligne et ascendant de la veine et l'apparition de douleurs sous-costales transitoires.

A droite : Le cathétérisme est plus difficile en raison des dispositions anatomiques, de l'impossibilité de repérer la veine par injection test et de la fragilité de ce cathétérisme lors de l'injection.

Une petite veine sus-hépatique est souvent cathétérisée par erreur mais l'opacification du parenchyme hépatique permet de redresser l'erreur.

Les prélèvements biologiques sont pratiqués en premier lieu, avant l'étape radiologique, les clichés sont pris en sériographie rapide pendant l'injection manuelle d'un produit iodé hydrosoluble.

LES RESULTATS :

- Un certain nombre d'accidents peuvent survenir : thrombose des veines surrénaliennes avec nécrose secondaire de la glande.
 - . hématomes surrénaliens pouvant créer des difficultés d'interprétation radiologique.

Ces complications sont rares et peuvent être évitées par le respect d'un certain nombre de précautions dans les prélèvements et les injections. Ces complications ont parfois un avantage curateur ... détruisant le foyer tumoral ! (FISCHER - TURNER - HORTON).

- Le phlébogramme normal permet de mettre en évidence le système veineux et de nombreuses anastomoses périphériques notamment avec les veines péri-rénales et diaphragmatiques.
- Les petites tumeurs ont un aspect univoque :
 - . zone hypovascularisée ou avasculaire, arrondie de taille variable, refoulant les veines voisines et réalisant des images d'encorbellement.

Lorsque la tumeur est périphérique, elle peut se traduire par un refoulement des veines péricurréaliennes.

Lorsque les tumeurs sont très petites aucune anomalie ne peut être décelée et c'est là tout l'intérêt des dosages biologiques comparatifs.

- Les volumineuses tumeurs refoulent les veines voisines. On peut discerner des alternances de zone nécrotique avec extra-vasation de produit opaque et de zone d'hypervascularisation anarchique. Ces images se verraient plus volontiers dans les tumeurs malignes.

8°/La scintigraphie surrénalienne cf.(WILLIAM)

Technique récente, non encore entrée dans le domaine de l'usage courant.

Le produit utilisé est un dérivé iodé du cholestérol ¹³¹I - 19 iodo-cholestérol concentré par la surrénale comme le cholestérol C14. WILLIAM a utilisé 2 MC dilué dans 2 ml d'alcool absolu contenant 32 mg de iodo-cholestérol, dilué dans 18 ml de sérum salé isotonique et 0,2 ml de polysorbate "80". La concentration alcoolique étant rapportée à 10 % pour l'injection intra-veineuse.

La cartographie peut débiter 48 heures après, les meilleures images étant obtenues au 5ème jour.

L'auteur rapporte l'utilité diagnostique de cette technique, et suggère une possibilité thérapeutique associée.

CHAPITRE III

RAPPEL ANATOMIQUE

LA GLANDE CORTICO-SURRENALE FOETALE

Elle dérive de l'épaississement de l'épithélium coelomique entre le mésonephros et le mésentère.

La structure histologique est caractérisée :

- par une large zone centrale contenant des cellules larges, arrondies, homogènes, éosinophiles, à noyaux volumineux, clairs, la disposition de ces cellules n'a pas d'orientation propre,
- par une zone périphérique peu épaisse composée de cellules semblables à celles de la corticosurrénale adulte.

La zone centrale est prédominante. Son épaisseur correspond à 80 % de la corticosurrénale chez le nouveau-né. Elle involue progressivement jusqu'à la fin du premier mois de la vie.

LA GLANDE CORTICO-SURRENALE NORMALE

- La vascularisation : le flux sanguin traversant la glande surrénale est beaucoup plus important que dans les autres tissus (ROGOFF cité par GRANT).

Afin d'assurer ce débit sanguin il existe de nombreuses petites artères, environ une cinquantaine, dérivant de l'aorte, de l'artère diaphragmatique inférieure, des artères rénales. Ces artérioles traversent la capsule surrénale.

Un plexus sous-capillaire irrigue la zone glomérulée. A partir de ce plexus des capillaires pénètrent dans les cordons cellulaires de la zone fasciculée, et se ramifient dans la zone réticulée.

Une seule grosse veine assure le retour du sang dans la circulation générale. Il existe cependant une autre voie de drainage par de nombreuses petites veines émissaires sous capsulaires (KUTSCHERA - AICHERGEN cité par GRANT).

On ne sait si les sécrétions hormonales sont également réparties dans ces deux voies de drainage.

Un drainage lymphatique important existe pouvant drainer une partie des sécrétions.

- Une capsule d'enveloppe épaisse, constituée de faisceaux de fibres de collagène, envoie des prolongements dans le parenchyme glandulaire, l'agencement de ces travées contribue à la disposition en trois zones de la corticosurrénale.

La capsule renferme d'abondants réseaux vasculaires desquels partent les artérioles et capillaires destinés aux tissus glandulaires, ainsi que de nombreux lymphatiques.

- Sous la capsule : la zone glomérulée

Formée de petites cellules, pauvre en enclaves cytoplasmiques, à noyau très chromatique; disposées en formations arrondies mal délimitées.

Cette zone est de largeur irrégulière, aussi certaines coupes histologiques peuvent ne pas montrer de cellules glomérulaires.

Dans certaines conditions cette zone est hyperplasiée apparaissant comme une relativement large bande de tissu.

Seules les cellules de cette zone synthétisent et sécrètent de l'aldostérone.

Les tumeurs de cette région aboutissent à un syndrome de Conn et ont un tableau histologique propre.

- Sous la zone glomérulée : la zone fasciculée

Constituée de cordons cellulaires, entourée par une fine charpente de collagène, ces cordons sont formés de deux ou trois assises cellulaires anastomosées transversalement. Ces cellules sont en rapport avec un réseau de capillaires larges.

Cette zone est constituée par des cellules "claires", volumineuses, polyédriques, à cytoplasme volumineux apparaissant sous forme d'espaces optiquement vides (spongiocytes). Ce cytoplasme contient de grandes inclusions lipidiques colorables au soudan.

Ces cellules contiennent peu de mitochondries, peu de RNA et ont rarement des mitoses. Elles sont riches en 3β ol deshydrogenase (GRANT).

- La couche sous-jacente : la Réticulée :

Comporte des cellules "sombres" disposées en réseau. Les cordons cellulaires sont séparés par de larges capillaires.

Ces cellules sont fuschinophiles, chargées d'enclaves de lipofuschine. Elles contiennent peu de lipides, de nombreuses mitochondries et beaucoup de RNA. Elles sont pauvres en 3β ol déshydrogenase.

Ces deux zones fasciculées et réticulées varient normalement de façon considérable en importance et n'ont pas de caractères morphologiques fixes (SYMINGTON). Chez un individu soumis à un stress ou à l'ACTH, le nombre des cellules compactes deviennent importantes remplaçant les cellules claires. Il y a transformation de cellules claires en cellules compactes.

A ces transformations morphologiques correspondent des transformations biochimiques de la glande :

- diminution des lipides.
- augmentation de RNA, de la teneur en protéines, en phosphate, en sécrétions stéroïdiennes.

Cette transformation se retrouve dans les hyperplasies corticosurréna-liennes.

Les tumeurs de cette région sont à l'origine des syndromes adrénogénitaux et de Cushing.

LES ADENOMES CORTICO-SURRENAUX :

Ce sont des tumeurs arrondies, ovalaires, encapsulées, lisses et fermes, de plusieurs centimètres de diamètre, de poids modéré, 100 à 200 grammes. Ils déforment la glande en refoulant le tissu voisin qui reste sain. Ils sont en général unilatéraux.

On peut observer des zones de nécrose, hémorragiques, fibreuses ou pseudokystiques.

Leur structure histologique est proche de la fasciculo-réticulée normale. Les cellules ont un aspect clair ou plus volontiers compact, à cytoplasme granuleux, acidophile.

On peut retrouver dans certaines cellules des vacuoles adipeuses, de glycogène, des granulations fuschinophiles, des pigments. Les noyaux montrent peu de variations dans leurs dimensions et leur basophilie, les mitoses sont peu fréquentes, de même que les anomalies nucléaires. Ces tumeurs ont un aspect relativement quiescent. Il semble que les anomalies cellulaires et nucléaires seraient plus volontiers retrouvées au fur et à mesure de l'accroissement tumoral. Il n'y a pas d'extension tumorale aux tissus avoisinants. Cette description pourrait correspondre aux tumeurs orthoplasiques de GUINET.

A LA FRONTIERE DES HYPERPLASIES ET DES ADENOMES

Se trouvent les hyperplasies nodulaires dont les formations nodulaires rappellent la morphologie et l'histologie des adénomes, le rapport du contenu cellules claires : étant différent.
cellules compactes

D'après TSUCHIYAMA, SYMINGTON : il n'y aurait pas de distinction histologique stricte et il pourrait exister des formes de passage entre l'hyperplasie, l'hyperplasie nodulaire et l'adénome corticosurrénalien.

LES CORTICO-SURRENALOMES :

Ces tumeurs sont en général volumineuses, pouvant dépasser le kilogramme, de couleur jaune ou brunâtre, souvent très friables. On observe de nombreuses hémorragies, nécroses, calcifications, cavités kystiques, donnant un aspect bigarré.

L'architecture normale est bouleversée par l'excès de proliférations cellulaires, formant des nappes proliférantes aux limites indécises, parfois scyncitiales.

Les cellules apparaissent très atypiques.

Leurs dimensions dépassent de loin celles des cellules normales, leurs formes échappent à toutes classifications en raison de leurs irrégularités. Leurs affinités tinctoriales sont inégales, le cytoplasme prenant un aspect hétérogène variable dans la note de l'éosinophilie. Des éléments cellulaires tranchent sur l'ensemble : soit aspect très pâle, soit intense acidophilie.

L'anarchie nucléaire est encore plus nette :

- . noyaux de toutes dimensions, parfois énormes, parfois multilobés.
- . présence de multiples noyaux à l'intérieur des cellules.
- . mitoses nombreuses et atypiques.

Leur basophilie est intense, la chromatine a souvent un aspect dispersé.

Le nucléole est souvent visible, volumineux, ne contenant pas de glycogène, mais beaucoup de ARN.

Sur de larges territoires hémorragiques ou nécrotiques tout détail cellulaire devient ininterprétable. Cette description peut correspondre aux tumeurs anaplasiques de GUINET.

L'extension tumorale est variable

La stromaréaction est discrète, le tissu conjonctif est lâche, on discerne parfois des trainées lymphoïdes. La séparation des tissus sains et pathologiques n'est pas ou peu marquée par un cloisonnement fibreux.

Tout autour de la tumeur il existe un cloisonnement collagène contre lequel butent les cordons cellulaires. Parfois les éléments néoplasiques dissocient et infiltrent cette armature conjonctive, pouvant à un stade avancé atteindre le tissu cellulo-adipeux perirénal.

La vascularisation est toujours riche, assurée par de larges fentes sinusoides. Ces néo-vaisseaux sont précaires facilitant les hémorragies et les nécroses. On peut découvrir à l'intérieur des vaisseaux des embols cellulaires détachés de la lumière et prêts à essaimer.

Des vaisseaux se trouvent dans le cloisonnement conjonctif pouvant contenir des cellules néoplasiques. Parfois de gros thrombus colonisent des veines volumineuses.

Les métastases reproduisent le type histologique de la tumeur primitive, la structure rappelle la glande endocrine.

LES FRONTIERES ENTRE ADENOMES ET CORTICOSURRENALOMES (DELARUE, GUINET).

Elles sont souvent difficiles à définir, si elles existent.

Des tumeurs apparemment quiescentes peuvent s'accompagner de signes d'extension capsulaires, vasculaires.

Des anomalies cellulaires, des mitoses nombreuses se voient dans des tumeurs classées parmi les adénomes.

LES CELLULES SURRENALIENNES FOETALES ET LES CELLULES DES CORTICOSURRENALOMES

La similitude entre certaines cellules du cortex surrénal foetal et certaines cellules néoplasiques, l'analogie entre les atypies de l'involution des cellules foetales et les atypies cellulaires néoplasiques ont fait considérer par certains les corticosurrénalomes précoces de l'enfant comme la déviation pathologique du processus normal faisant brusquement succéder hyperplasie et involution (MASSON).

LES ASPECTS DE LA GLANDE SURRENALE OPPOSEE :

Sont variables, soit normaux, soit atrophiques selon le taux de sécrétion glucocorticoïde associé à la tumeur.

Elle est exceptionnellement multiadénomateuse.

LES SURRENALES ECTOPIQUES

Peuvent être le siège de tumeurs (BIRKE).

CHAPITRE IV

RAPPEL BIOCHIMIQUE

I.- LA STEROIDOGENESE

La stéroïdogénèse est un phénomène complexe où persistent encore des inconnues.

De nombreux composés ont été isolés du sang veineux surrénalien. Il s'agit soit d'hormones surrénaliennes proprement dites, soit de précurseurs. Ces derniers sont trouvés normalement à de faibles concentrations sanguines. DORFMAN isole chez l'animal plus de 46 stéroïdes.

La surrénale produit 3 types de stéroïdes :

- les minéralo-corticoïdes (aldostérone - désoxycorticostérone)
- les glucocorticoïdes
- des androgènes et une petite quantité d'oestrogènes.

Nous étudierons plus particulièrement la biogénèse, la sécrétion et le métabolisme des androgènes.

Définition des androgènes

- Ensemble de composés à potentiel androgénique.
- Du point de vue chimique ils possèdent une structure voisine à 19 atomes de carbone - (dérivé de l'androstane) saturés ou insaturés, un groupement cétonique en C₁₇ ou un alcool secondaire en C₁₇.

A. BIOGENESE ET SECRETIONS DES ANDROGENES

a) VOIE HABITUELLE

- la première étape :

conduit aux C₂₁ stéroïdes à partir de produits lipidiques : l'acetyl coenzyme A, puis l'acide mévalonique produisant le cholestérol.

Le cholestérol par une double hydroxylation et par l'action d'une desmolase produit la Δ_5 Pregnenolone.

Cette double hydroxylation a lieu de préférence dans le sens 22 R hydroxycholestérol $\rightarrow$ 20 α - 22 R hydroxycholestérol $\rightarrow$ Prénénolone, plutôt que dans le sens : 20 α hydroxycholestérol $\rightarrow$ 20 α - 22 R hydroxycholestérol $\rightarrow$ Prénénolone.

Une voie monooxydative pourrait avoir lieu, mais de peu d'importance (BURSTEIN et GUT).

- Une deuxième étape :

conduit la prénénolone vers les androgènes.

Plusieurs voies sont possibles :

$\rightarrow$ La voie Δ_4 fait intervenir la 3 β ol deshydrogenase et une Δ_5 - Δ_4 isomérase pour donner la progestérone.

La progestérone subit l'action d'un 17 α hydroxylase et se convertit en 17 O H Progestérone, une desmolase élimine la courte chaîne latérale et permet la formation de Δ_4 androsténédione.

$\rightarrow$ La voie Δ_5 commence par l'intervention d'une 17 α hydroxylase et conduit à la formation de 17 O H progestérone.

Une desmolase lui fait perdre son chaînon latéral et donne la dehydroépiandrostérone (DHEA).

La dehydroépiandrostérone est alors transformée en androsténédione sous l'action d'une 3 β ol - deshydrogenase et d'une isomérase.

Le 17 OH prénénolone permet aussi sous l'action d'une 3 β ol deshydrogenase le retour à la voie Δ_4 par l'intermédiaire de la 17 OH progestérone.

Ces deux voies de synthèse utilisent donc les mêmes processus enzymatiques mais dans un ordre différent. Il existe d'ailleurs une possibilité de passage d'une voie à l'autre. La transformation de la 17 α hydroxyprénénolone en 17 α hydroxyprogestérone (EIK - NES).

L'aboutissement commun est l'androsténédione.

- Une troisième étape :

la Δ_4 androstenedione, sous l'action d'un II hydroxylase permet la formation de la II β O H androstenedione.

. sous l'action réversible d'une 17 hydroxydeshydrogénase (ou 17 β réductase) permet la formation de testostérone.

b) LA VOIE DES SULFATES

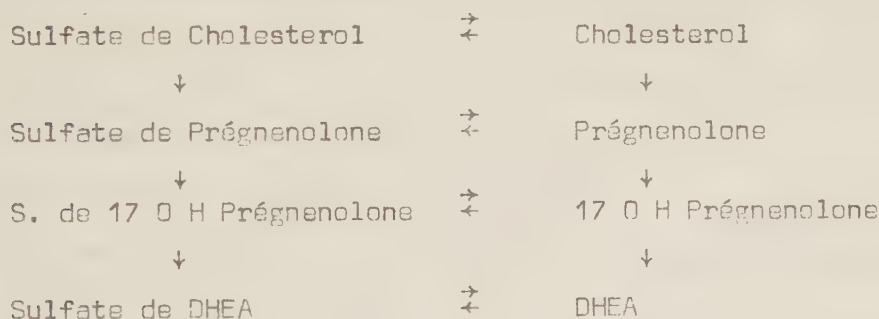
La surrénale possède une sulfokinase active, cet enzyme intéresse particulièrement la voie de la dehydro-epiandrosterone. Selon les auteurs il semble que l'on puisse concevoir son action à plusieurs niveaux :

- . soit action très précoce et formation de cholestérol sulfate qui suit la progression métabolique sans perdre le radical sulfate (SAMUELS) :



Cette voie paraît peut importante.

- . soit action à n'importe quel stade métabolique. Il semblerait que chacun des intermédiaires puisse être en équilibre avec le sulfate correspondant (ROBEL et Coll.).



c) LA VOIE DES DIOLS

Ne forme qu'une faible quantité de Testostérone.

L'androstenediol (Δ_5 androstène 3 β 17 β diol) sert de précurseur immédiat à la Testostérone.

Il est obtenu par hydroxylation de la DHEA et subit l'action conjuguée d'une Δ_5 3 β hydroxystéroïde deshydrogénase et d'une Δ_5 - Δ_4 isomérase pour donner la testostérone (BEAULIEU et ROBEL 1963 - GROSSO et UNGAR 1964).

Il semble exister une voie des sulfates homologue. Le S. de DHEA donnant le sulfate d'androstenediol qui conduirait soit à la Testosterone, soit au sulfate de Testosterone (BEAULIEU 1963 - BEAULIEU et Coll. 1965).

d) LA VOIE DU 17 OH CHOLESTEROL

La DHEA peut se former directement à partir du cholestérol sans passer par la Prénénolone. L'intermédiaire serait le 17 α 20 α dehydroxycholestérol qui sous l'action d'une desmolase produirait la DHEA. (GUAL et Coll - DORFMANN (R.I.) - FORCHIELLI (E.) and GUT (M.).

e) IMPORTANCE DE CES VOIES

Normalement chez l'enfant il y a prépondérance de la voie Δ_4 .

Il y aurait maturation progressive de la voie Δ_5 passant par la DHEA au cours de la croissance et de la puberté pouvant devenir pratiquement aussi importante que la voie Δ_4 (hypothèse de CATHRO).

La voie des diols serait peu importante.

B. LES ENZYMES

Un certain nombre de systèmes enzymatiques sont indispensables au déroulement de ces processus métaboliques. Elles agissent à des étapes bien définies.

1°/ 17 α hydroxylase qui agit aussi bien sur la Prénénolone que sur la progesterone, permet le passage
 Δ_5 Prénénolone $\rightarrow$ 17 OH Prénénolone
Progesterone $\rightarrow$ 17 OH Progesterone

enzyme microsomiale qui nécessite la présence d'O₂ moléculaire et de NADP réduit.

2°/ Desmolase - (17 - 20 Desmolases ou 17 - 20 liase)

Nécessite également pour agir de l'O₂ et du NADP réduit.

3°/ La 3 β ol deshydrogénase associée à l'isomérase se trouve en grande quantité dans la surrénale (Réticulum endoplasmique et mitochondries).

Différente de l'enzyme hépatique.

On distinguerait trois groupes (?)

. l'une permettrait le passage :

Δ_5 prénénolone $\rightarrow$ progesterone

. l'autre :

17 OH prégnenolone $\rightarrow$ 17 OH progesterone

. la troisième :

DHEA $\rightarrow$ Δ_4 androstenedione

Cet enzyme serait également distinct de celui agissant sur la voie des minéralo-corticoïdes (CATHRO).

Les isomérases très instables catalysent la migration de la double liaison :

$\Delta_5 - 6$ en $\Delta_4 - 5$

4°/ Les hydroxylases

La II β hydroxylase permet la formation de II β OH androstenedione; elle est mitochondriale et nécessite pour agir : O_2 , NADP réduit, une protéine à Fe non héminique et du cytochrome P 450.

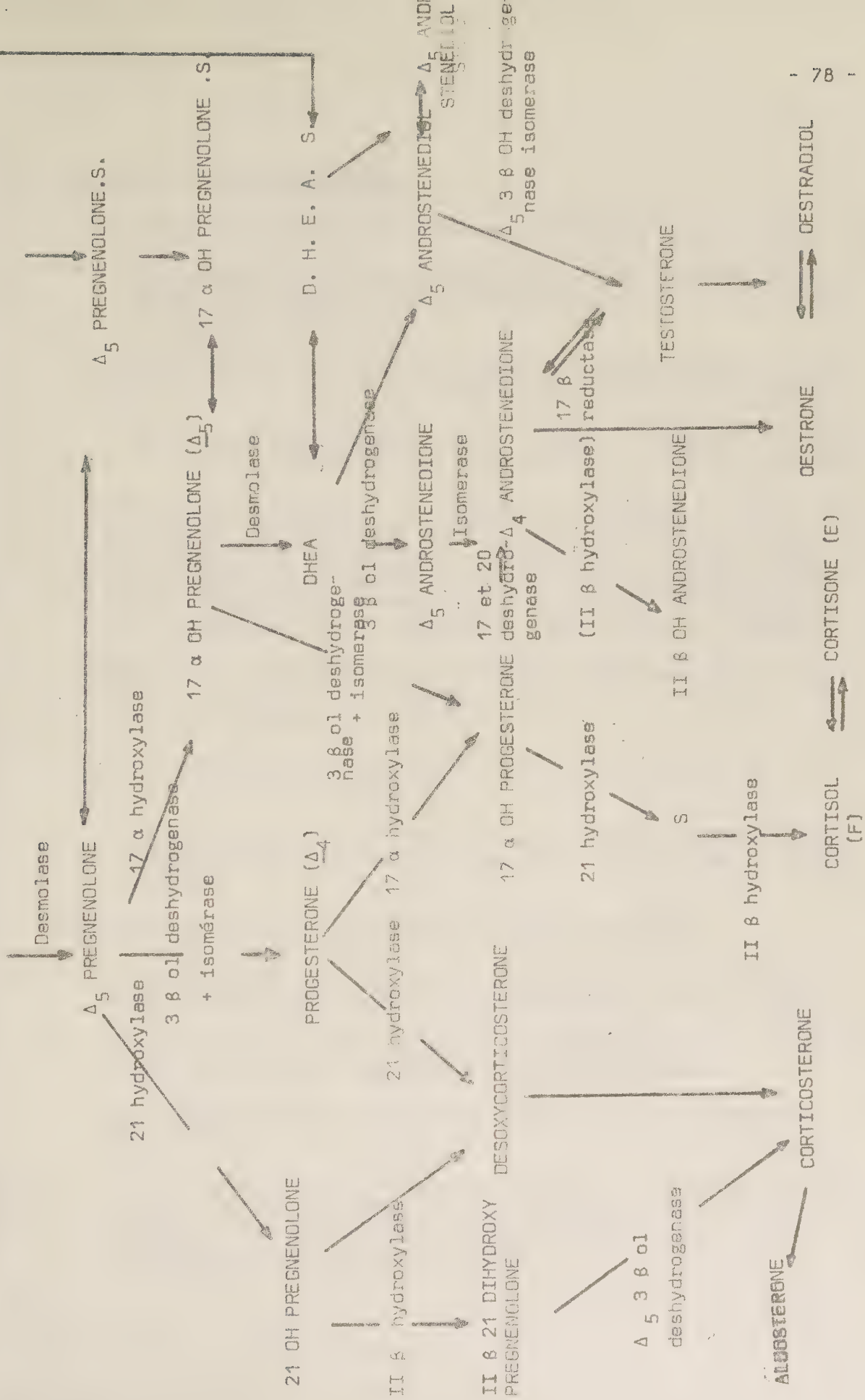
5°/ Déshydrogénases

17 β ol déshydrogénase dont l'action est réversible mais préférentielle pour la surrénale dans le sens I

I

Testostérone $\rightleftharpoons$ Δ_4 androsténone

17 α et 20 β déshydrogénases transforment la progesterone et la 17 OH progesterone en dérivé 20 réduit.



II - REGULATION DE LA BIOSYNTHESE

1/ In situ : par inter-action entre les différentes actions chimiques.

- . tout blocage enzymatique entraine une accumulation des précurseurs et une déviation métabolique vers les voies n'utilisant pas l'enzyme déficiente.
- . la production de Pregnenolone freine la transformation de cholesterol en Pregnenolone (STONE et HECHTER 1954 - SABA 1960).
- . la présence des androgènes (dont la DHEA) → inhiberait l'action de la 3 β ol deshydrogénase notamment sur la voie des Pregnènes.

Ainsi toute augmentation des androgène diminuerait la production de cortisol par inhibition de la 3 β ol deshydrogénase au niveau de la conversion Pregnenolone - Progesterone. Par contre cette augmentation des androgènes inhiberait très peu l'action de la 3 β ol deshydrogénase permettant la formation de ces androgènes. Les oestrogènes auraient également la même action inhibitrice.

Cette action expliquerait la maturation progressive de la formation des androgènes par la DHEA au cours de la croissance et de la puberté (hypothèse de CATHRO).

→ les androgènes inhiberaient la 11 β hydroxylation et la 21 hydroxylation (DORFMAN).

- . il existerait un équilibre entre les stéroïdes libres et sulfo-conjugués. Cet équilibre pourrait jouer un rôle dans la stéroïdogénèse.

2/ Par l'intermédiaire de l'axe hypothalamohypophysaire

- . Le seul agent régulateur est la cortisolémie par un phénomène de feed-back mettant en jeu les sécrétions de CRF et d'ACTH.

L'administration d'ACTH. entraine une augmentation de la sécrétion de DHEA libre et sulfate (YAMAJI et IBAYASHI 1969).

Elle augmente aussi la production d'androsténone (RIVAROLA et Coll. 1966).

- . La L.H. ne semble pas intervenir dans la régulation de cette sécrétion, l'administration d'H.C.G. n'entraine pas de modification des taux plasmatiques de sulfate de DHEA chez les enfants agonadiques (SAEZ et BERTRAND 1968).

- . la maturation pubertaire surrénalienne pose cependant un problème inexpliqué. Celle-ci ne dépend pas de l'ACTH : (elle n'augmente pas à la puberté (ROSENFELD et EBERLEIN 1969). Il serait satisfaisant de découvrir une hormone hypophysaire stimulant à la puberté la synthèse des androgènes surrénaux (VISSER - DEGENHART 1967). Celle-ci n'a pu encore être isolée.

III - LES ANDROGENES SECRETES PAR LA SURRENALE

Ce sont :

avant tout : DHEA - S
DHEA libre

II β O H androstenedione - spécifiquement surrénalien
 Δ ₄ androstenedione

la testostérone : sécrétion pratiquement nulle à l'état normal.

Ces androgènes sont libérés dans la circulation sanguine et suivent ensuite le métabolisme de tous les androgènes quelque soit leur origine.

La Testostérone circule en partie liée à une protéine transporteuse. Une β globuline commune à la protéine transporteuse de l'oestradiol la Sex binding globuline (S.B.G.) ou Te B.G.. Chez l'homme la Te B.G. est moins saturée en testostérone que chez la femme. L'oestradiol augmentant les sites de liaison. La Te B.G. fixe environ 80 % de la testostérone plasmatique chez la femme et 70 % chez l'homme (VERMEULEN et Coll.), le reste de la testostérone est fixé de façon moins solide à l'albumine, ou se trouve libre dans le plasma.

- . Divers stéroïdes peuvent se fixer à la Te. B.G.

le 5 α androstanediol et la 5 α dihydrotestostérone (ou androstanolone) ont une plus grande capacité de liaison que la testostérone. Si 100 % représente la capacité de liaison de la testostérone - 62 % représente celle de l'oestradiol, 160 % le 5 α androstanediol et 300 % l'androstanolone (VERMEULEN et VERDONCK).

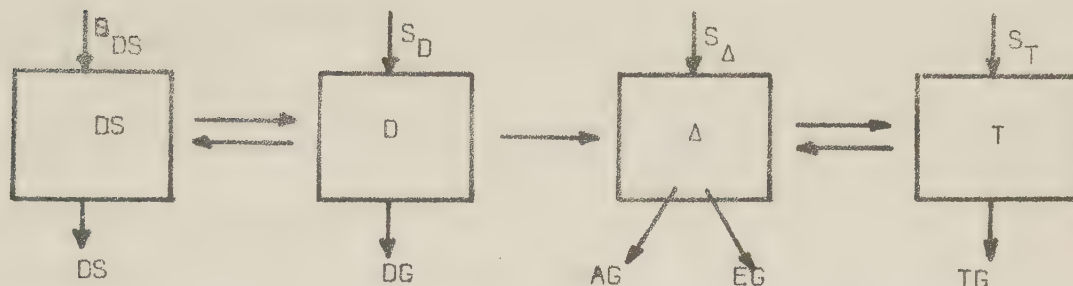
- . les autres stéroïdes androgéniques ne sont pas ou très peu liés à cette protéine. Ils se lient à l'albumine mais cette liaison est très faible.

IV - TRANSFORMATION METABOLIQUE DES ANDROGENES SURRENALIENS

1/ Les phénomènes d'interconversions :

Tout le métabolisme de ces stéroïdes est dominé par leur possibilité de conversion en un autre produit le transformant en substance d'activité différente.

Le métabolisme des androgènes est particulièrement complexe. Les phénomènes d'inter-conversion peuvent être résumés selon le schéma de GURPIDE.



- où DS représente la dehydroépiandrosterone sulfate convertible de façon réversible en dehydroépiandrosterone libre (D).
- où (Δ) représente la Δ_4 androstenedione convertible de façon réversible en testostérone (T).
- entre ces compartiments de DS, D et de Δ, T existe une conversion dans le sens unique $D \rightarrow \Delta$

S_{DS} , S_D , S_{Δ} et S_T représentent les quantités sécrétées de ces hormones.

DS, DG, AG, EG, TG représentant les métabolites spécifiques de chaque substance retrouvées dans les urines (soit respectivement sulfate de dehydroépiandrostérone, glycuronide de dehydroépiandrostérone, glycuronide d'androstérone et d'etiocholanolone, glycuronide de testostérone).

De ce schéma il ressort que l'étude d'une substance ne peut être étudiée indépendamment des autres.

La DHEA : environ 6 % de la DHEA est convertie en Δ_4 androsténédione.
0,4 % de la DHEA est convertie en testostérone (de Hertogue).

Elle est donc à l'origine de quantité négligeable de testostérone chez l'homme et de 15 % de la production de la testostérone sanguine chez la femme.

L'androsténédione

5 % de l'androsténédione sécrétée donnerait de la testostérone.

Elle serait ainsi à l'origine de 50 à 70 % de la testostérone chez la femme.

La Testostérone

3 à 6 % de la testostérone est convertie en androstènedione.

Chez l'homme la testostérone est à l'origine de 40 % de la production d'androstènedione.

Chez la femme la testostérone est à l'origine de 1 % de la production d'androstènedione (HORTON et TAIT - BAIRD et Coll.)

2°/ La conversion en oestrogène :

Les androgènes sont à l'origine d'une partie des oestrogènes.

- 0,7 à 1 % de l'androstènedione est convertie en oestrone. Elle serait à l'origine de 20 à 30 % de la production d'oestrone chez la femme en phase folliculaire (BAIRD).
- la testostérone : 0,3 % de la testostérone produirait de l'oestradiol, ainsi chez l'homme elle serait à l'origine de 50 % de la production d'oestradiol (LONGCOPE) et chez la femme de 0,16 % de la production d'oestradiol (LONGCOPE).



3°/ Le métabolisme proprement dit :

La DHEA S

La liaison sulfate protège la molécule d'un métabolisme actif. 10 % est éliminé dans les urines tel quel.

La DHEA

- Peut subir des réactions multiples (ROSENFELD et Coll.)
 - 16 α hydroxylation donnant la 16 α DHEA ouvrant la voie au Δ_5 androstènetriol.
 - 7 α hydroxylation donnant la 7 α DHEA ouvrant la voie à la 7 cétodHEA.
 - on peut les retrouver à l'état de sulfate dans les urines.
- La DHEA peut être glycuco-conjuguée.

Le glycuronide de DHEA est le métabolite spécifique de la DHEA libre (SITORI cité par VANDE WIELE).

La Δ_4 androstenedione (Δ_4)

Elle se dégrade en 17 cétod 5 α et 5 β réduit sous l'action d'une 5 α et 5 β

réductase.

L'androst₄nedione 5 α et 5 β représente l'étape intermédiaire.

Le 5 α androstérone ou androstérone,

Le 5 β androstérone ou Etiocholanolone sont les 2 produits d'excrétion urinaire Glycuro et sulfo-conjugués.

La Testostérone

→ Elle emprunte la voie 17 hydroxyl

La dégradation se fait par l'intermédiaire de la 5 α et 5 β androstanolone (après réduction du noyau A) et aboutit au 5 α et 5 β androsténediol, Glycuro et sulfoconjuguée (BEAULIEU et MAUVAIS - Paris 1964).

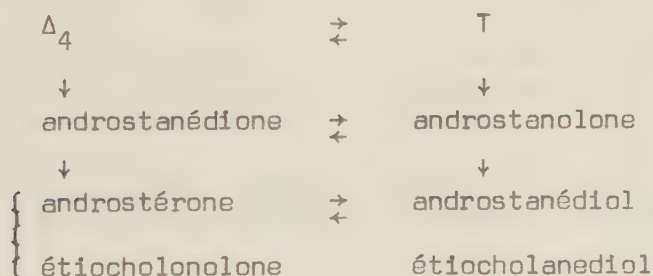
→ Elle peut être glycuroconjuguée.

. Le glucuronide de testostérone (T.G.) représente la forme d'élimination de la testostérone libre.

L'élimination de T.G. est négligeable par rapport à la production de testostérone.

. Le T.G. peut subir une réduction en 5 β et aboutit à l'androsténediol.

Des possibilités de passages entre les 2 voies métaboliques de la Δ_4 androsténedione et de la testostérone existent en faible quantité à toutes les étapes.



La II β hydro-androsténedione

après action de 5 α et 5 β réductases, elle forme 4 dérivés :

II β O H androstérone

II = O androstérone

II β O H étiocholanolone

II = O étiocholanolone

surtout les dérivés II β ' OH -androstérone et II = O androstérone.

4/ Sites des conversions

Elles ont lieu à la périphérie.

- dans le sang : où elle a été démontrée pour la Δ_4 androstenedione et la testostérone (BLAQUIER et FORCHIELLI).
- le foie et les organes cibles (O G E, PEAU, etc....), le rein.

Il existerait une spécification de conversion au niveau de certains sites en fonction de l'équipement enzymatique cellulaire.

Aussi la testostérone après avoir franchi la membrane cellulaire ne paraît pas jouer par elle-même une action biologique : ainsi l'androstanolone fournie sur l'action d'une 5 α réductase se fixe sur le noyau cellulaire prostatique et intervient sur la division cellulaire de ce tissu. Cette conversion en androstanolone (ou 5 α dihydrotestostérone) est également spécifique des organes récepteurs possédant une activité 5 α réductasique.

La formation de l'androstane diol se localiserait dans le cytoplasme des cellules prostatiques et interviendrait sur la croissance cellulaire et la sécrétion prostatique (BEAULIEU et ROBEL).

Il existe une particularité de ce métabolisme périphérique

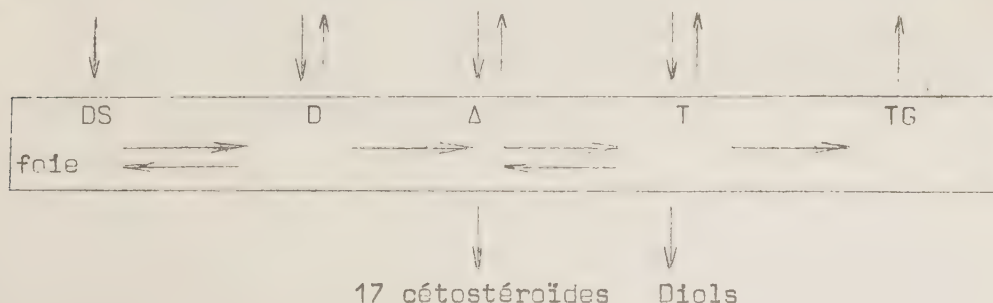
- les produits apparus par phénomènes de conversion dans un organe peuvent être directement métabolisés dans cet organe et ne pas apparaître dans la circulation périphérique.

Ainsi au niveau du foie : presque toute la testostérone produite dans le foie est métabolisée dans cet organe et n'apparaît pas dans la circulation sanguine.

- un produit sanguin métabolisé au cours de son passage dans un organe peut réapparaître en partie dans la circulation sanguine.

Ainsi au niveau du foie 65 % de la testostérone sanguine est métabolisée lors de son passage hépatique (BEAULIEU et ROBEL).

- On peut schématiser ainsi par exemple le métabolisme périphérique :
sang



V - LES PROCÉDES D'EXPLORATION

I - STATIQUES

- a) Nous passerons sur le dosage des différents stéroïdes urinaires pour insister sur l'étude des 17 cétostéroïdes et de leur chromatographie urinaire, méthode d'approche grossière, rapide à effectuer, en général suffisante pour le diagnostic clinique.

L'étude des II desoxy 17 cétostéroïdes

- Androstérone et étiocholanolone.

Ils représentent 50 % de l'élimination urinaire de la testostérone.

45 % des métabolites de l'androsténone.

La majeure partie de la DHEA qui est le principal précurseur de 17 cétostéroïdes II desoxycorticostéroïdes (BEAULIEU et ROBET 1971).

- DHEA, elle représente :

moins du $\frac{1}{10}$ de la DHEA. S

moins du $\frac{1}{5}$ de la DHA. G

L'étude des II oxy 17 cétostéroïdes

II cétoandrostérone (II = O A)

II hydroxy androstérone (II OHA)

II hydroxyétiocholanolone (II OHE)

II céto étiocholanolone (II = O E)

Ils représentent 3 à 5 % du cortisol, et la II β OH androsténone (ce dernier étant surtout représenté par II OHA et la II = OA).

Il faut insister sur un certain nombre de particularités de cet examen.

- . Particularité individuelle "génétique" de la chromatographie des 17 cétostéroïdes en valeur absolue et dans la répartition des 17 cétostéroïdes (VESTERGAARD).
- . Explore préférentiellement les hormones surrénaliennes DHEA Δ_4 androsténone - II β OHANDROSTENEDIONE (VANDE WIELE - R.L. and LIEBERMAN S. 1960).

Elle reflète mal la sécrétion de Testostérone.

En effet, chez le sujet pubère mâle la chromatographie des 17 cétostéroïdes offre peu de différence avant et après castration. Il y a peu de variations chez le sujet agonadique. Peu de modifications de ces examens après injection de testostérone : il existe une faible variation du rapport $\frac{\text{androstérone (A)}}{\text{étiocholanolone (E)}}$ (FUKUSHIMA cité par SEGREE).

- . Les métabolites du cortisol sont faiblement représentés : 3 à 5 % de ces métabolites sont excrétés sous forme de II oxy 17 cétostéroïdes et notamment de II hydroxyétiocholanolone et II = O Etiocholanolone.
- . Il s'agit d'une méthode en fait "grossière" en raison de la multiplicité d'origine des stéroïdes et en raison des clearances rénales variables des différents métabolites urinaires. Il n'y a pas de relation directe entre l'excrétion urinaire, la concentration sanguine et le taux de production des métabolites étudiés (BEAULIEU et ROBEL).
- . Il existe une évolution de valeur de la chromatographie des 17 cétostéroïdes au cours de la croissance, témoin de la maturation enzymatique surrénalienne, notamment de la voie Δ_5 androgène, des modifications métaboliques entraînées par les sécrétions sexuelles : Elévation de dérivé 5α chez l'homme après la puberté, prédominance des dérivés 5β chez l'enfant et la femme. (FEHER 1965)

Selon B. LORAS et coll. l'évolution se fait selon le schéma suivant :

chez le nourrisson : 17 cétostéroïdes = 0,015 mg/jour
les dérivés sulfoconjugués et II desoxystéroïdes sont faiblement trouvés.

94 % des 17 cétostéroïdes sont glycuconjugués
68 % sont des II oxystéroïdes (II = O E surtout)
il n'y a pas de DHEA.

Le rapport $\frac{5\alpha (A)}{5\beta (E)}$ est supérieur à 1 pour les II desoxystéroïdes.

Le rapport $\frac{II\ OH}{II = O}$ est inférieur à 1

chez les enfants âgés de 5 à 7 ans : 17 cétostéroïdes = 0,3 mg/jour.
Il n'y a pas de différence sexuelle.

Apparition et augmentation des sulfoconjugués.

Apparition de la DHEA en quantité croissante (6 à 20 μ g/jour).

Les II oxystéroïdes représentent encore 68 % des stéroïdes mais ici la II O H A augmente et le rapport $\frac{II\ OH}{II = O}$ est supérieur à 1.

A la période pubertaire :

17 cétostéroïdes = 1 mg/jour

augmentation des sulfo conjugués

augmentation des II desoxystéroïdes qui égalisent les II oxystéroïdes.

Le rapport $\frac{5 \alpha (A)}{5 \beta (E)}$ est supérieur à 1

A la puberté :

Montre une très légère différence sexuelle.

Les garçons sécrètent légèrement plus de DHEA, légèrement moins d' A et E sulfoconjugués.

Mais les rapports globaux sont les mêmes.

Augmentation des 17 cétostéroïdes - 4 mg chez le garçon

5 mg chez la fille

Augmentation de la DHEA qui représente 5 à 10 % des sulfoconjugués.

$\frac{5 \alpha}{5 \beta}$ est supérieur à 1.

$\frac{\text{II desoxy}}{\text{II oxy}} = 2,4$

Chez l'adulte :

Montre une différenciation sexuelle nette.

Tous les métabolites sont inférieurs chez la femme.

On retrouve un pourcentage plus élevé de DHEA sulfoconjuguée et de II desoxy 17 cétostéroïdes.

Le rapport $\frac{\text{II desoxy 17 cétostéroïdes}}{\text{II oxy 17 cétostéroïdes}} = 1,5$ chez la femme
et 2,6 chez l'homme

Le rapport $\frac{5 \alpha}{5 \beta}$ est inférieur à 1 mais il est plus élevé chez l'homme.

b) Le dosage des androgènes plasmatiques

Non entrés dans la pratique courante, mais qui ont l'avantage d'être beaucoup plus précis.

. La DHEA. S dosage le plus rapide par chromatographie en phase gazeuse.

. Les autres androgènes, dosés par une méthode longue (double dilution)
DHEA

Δ_4 androsténone

Testostérone

La testostérone n'est malheureusement pas encore mesurée par méthode radioimmunologique.

Les valeurs normales données par SAEZ sont :

	enfant impubère	femme adulte	homme adulte
D.H.E.A.S. (µg %)	39	127	134
D.H.E.A. (µg %)	217	498	514
Δ ₄ androstenedione (ng %)	49,4	192	140
Testostérone (ng %)	30,7	51	710

II - PROCEDES DYNAMIQUES HABITUELS faisant appel aux lois de la régulation surrénalienne.

Stimulation de la sécrétion par l'ACTH qui augmente les 17 cétostéroïdes aux dépens surtout des 11 oxy 17 cétostéroïdes, augmente les 17 oxydr oxycorticostéroïdes et les corticoïdes cétogéniques.

Freination corticosurrénalienne

L'administration de corticoïdes de synthèse suppriment la sécrétion corticosurrénalienne.

III- L'ETUDE DES PARAMETRES CINETIQUES DU METABOLISME DES ANDROGENES

A l'opposé des études précédentes leur intérêt est plus scientifique que diagnostique.

La transformation réciproque des différents stéroïdes rend très difficile l'étude de ces androgènes. Leur étude s'effectue de façon globale et indirecte à l'aide d'exploration isotopique.

→ Elles permettent de définir un certain nombre de paramètres :

Le taux de sécrétion d'un stéroïde (TS)

Quantité de stéroïde sécrété par la ou les glandes endocrines.

Taux de production

Quantité de stéroïde produite dans l'organisme indépendamment de son origine (sécrétion et conversion périphérique).

Le taux de production sanguine (TP_B) est la quantité totale de stéroïdes qui se déverse dans la circulation sanguine (somme des sécrétions et des conversions périphériques par/jour).

Le taux de production urinaire (TP_u) est la quantité journalière d'hormone calculée à partir de son élimination urinaire dérivant de la production sanguine et des conversions périphériques.

La constante de transfert (ρ) BB

Fraction totale d'un stéroïde précurseur transformée en produit, et mesurée dans le sang périphérique.

- Le taux de conversion

Le rapport des concentrations plasmatiques isotopiques du produit et du précurseur, après perfusion constante de précurseur et à l'état d'équilibre.

- La clearance métabolique d'un stéroïde (MCR)

Volume sanguin épuré complètement d'un stéroïde, de façon irréversible, par unité de temps, du fait de la transformation en métabolites et de l'excrétion rénale.

→ Méthode urinaire de dilution isotopique

On injecte par voie intra-veineuse une quantité connue de stéroïdes radio-actifs à étudier, et on mesure dans les urines l'activité spécifique d'un ou plusieurs métabolites de ce stéroïde. L'activité spécifique est le rapport de :

$$\frac{\text{la quantité de stéroïde radio-actif éliminé}}{\text{la quantité de stéroïde non radio-actif éliminé}}$$

Si le stéroïde étudié est uniquement sécrété, et ne provient pas de conversions périphériques, on pourra calculer le taux de sécrétion du stéroïde.

$$S = \frac{\text{Radio-activité injectée}}{\text{Activité spécifique d'un métabolite urinaire} \times \text{temps de recueil des urines}}$$

Dans le cas où le stéroïde étudié provient non seulement d'une sécrétion mais d'une conversion périphérique, l'activité spécifique du stéroïde sera diminuée et l'on sera amené à mesurer par cette équation le taux de production urinaire.

Dans le cas des androgènes cette méthode ne peut donc étudier que leur production urinaire.

→ Méthode sanguine

On utilise une perfusion continue à débit constant de stéroïde marqué.
A l'état d'équilibre le stéroïde marqué plasmatique atteint une valeur constante.

Les entrées = les sorties.

La quantité sécrétée = la quantité métabolisée.

On peut alors calculer :

- La MCR : débit de perfusion x concentration plasmatique du produit radio-actif.
- $LeTP_B = MCR \times \text{concentration du stéroïde non radio-actif.}$
- La constante de transfert d'un stéroïde précurseur en produit, puis le taux de production périphérique d'un stéroïde.
- Le taux de sécrétion d'un stéroïde sera obtenu en retranchant le taux de production périphérique du taux de production sanguine.

→ Les Valeurs normales

Le D H E A_S :

- . Taux de sécrétion (TS) entre 7 et 10 mg/jour.
- . Taux de production urinaire (TPu) autour de 3 mg/jour. (VANDE WIELE (R.L. et coll.)

Valeurs données par la méthode urinaire.

- . Taux de production sanguine (TP_B) 10,8 mg/jour. (de HERTOQUE)

Clearance métabolique (MCR) 7 à 10 l/jour (de HERTOQUE).

La DHEA

- . TS 0,7 mg/jour chez la femme
7,2 mg/jour chez l'homme.
- . TPu 1 mg/jour (VANDE WIELE R.L. et coll)
- . TP_B 6,8 mg/jour
- . MCR 2400 l/jour (DE HERTOQUE)

La Δ_4

- . TS = 1 à 2 mg/jour
- . TPu = 10 mg/jour
- . TP_B = 3 mg/jour (LONGCOPE et coll)
- . MCR = 2000 l/jour (LONGCOPE et coll)

La testostérone

- . TS = 0,05 à 0,16 mg/jour chez la femme
4 à 8 mg/jour chez l'homme
- . TPu = 1,5 à 7 mg/jour (BEAULIEU et ROBEL)
- . TP_B = 0,16 à 0,56 mg/jour chez la femme
4 à 8 mg/jour chez l'homme
- . MCR = 600 l/jour chez la femme
1200 l/jour chez l'homme (BAIRD et coll.)

CHAPITRE V

ETUDE BIOCHIMIQUE DES CORTICOSURRENALOMES VIRILISANTS

La plupart des observations publiées ne comportent pas d'étude biologique ou comportent des études biologiques partielles, sommaires. On est amené à confronter une masse de faits recueillis.

Le diagnostic de corticosurrénalome androgénique repose sur l'identification des éliminations stéroïdes urinaires avec accroissement en général massif des 17 cétostéroïdes, la participation éventuelle des divers métabolites surrénaux et enfin l'absence habituelle de réponse aux épreuves de stimulation-freinage.

A.- LES VARIATIONS HORMONALES URINAIRES

1 - Les 19 corticostéroïdes :

a) Les 17 cétostéroïdes

- . forme d'élimination presque exclusive des androgènes cortico-surrénaux les 17 cétostéroïdes sont en général augmentés dans les corticosurrénalomes virilisants. Les taux atteints peuvent être très élevés : de l'ordre du gramme.

Les valeurs de base sont cependant très variables, volontiers trouvées très étalées chez l'enfant, généralement très importante, mais parfois relativement peu élevée, l'élimination se situe parfois à un niveau plutôt évocateur de l'hyperplasie.

- . Selon DECOURT : sur 35 observations :

8 observations variables	22,5 mg/jour en moyenne
8 " "	74,3 mg/jour
9 cas	190 mg/jour
3 cas	supérieurs à 400 mg.
dont une observation à 1600 mg/jour	

La différence d'âge entre ces divers groupes n'étant pas importante (âge non précisé).

Les observations citées par GUINET extraites de la littérature :

• LEWREY et BROWN	6,8 mg/jour	3 ans
BURGIO	15,6 mg/jour	3 ans 10/12
GREENBLATT	21,4 mg/jour	5 ans
	8,3 mg/jour	2 ans
FISCHER	113,4 mg/jour	7 ans
	27,6 mg/jour	29 mois
JAILER - LOUCHARD et CAHILL	35 à 40 mg./jour	11 ans

• KENNY sur 7 cas

1 cas de 29 mois	entre 0,8 et 4 mg/jour
de 5 mois	à 9,2 mg/jour
4 ans	14,7 mg/jour
18 mois	11,2 mg/jour
de 6 ans	6,3 mg/jour
8 ans	85 mg/jour
12 ans	26,9 mg/jour

Donc 1 cas peu élevé

3 cas moyennement élevés inférieurs 10 mg.

3 cas nettement élevés.

Les observations récemment publiées par :

• BEAUDOING	30 mois	226 mg/jour
DECOURT	11 ans	700 mg/jour
FONTAINE	3 ans	30 mg/jour
HALMI	4 ans	400 mg/jour

Exceptionnellement les 17 cétostéroïdes sont à la limite de la normale autour de 4 mg/jour chez un enfant de 6 ans (publié par DAVID.)

• Au cours de l'évolution tumorale la majoration est dans l'ensemble progressive.

• La plupart des auteurs ont observé cependant de grosses variations des dosages urinaires d'un jour à l'autre (MAH ESH et coll. - GUINET - BEAULIEU et MIGEON) à l'opposé des éliminations urinaires des hyperplasies surrénaliennes.

- . Il n'y a pas de parallélisme étroit entre les symptômes cliniques et le taux des 17 cétostéroïdes urinaires (MAHESH - GREENBLATT and CONIFF).
- Des éliminations minimales de 17 cétostéroïdes pouvant correspondre à des virilisations importantes : telles qu'on peut les retrouver dans les observations de DAVID ou celles de HAYLES. On décrit l'aspect d'un enfant hercule chez un enfant de 19 mois éliminant 4 mg de 17 cétostéroïdes par jour.
- A l'inverse des tumeurs presque latentes cliniquement à séméiologie pratiquement locale sont compatibles avec une élimination urinaire pathologique (observations citées par P. GUINET chez l'adulte).
- Dans une certaine mesure l'importance de l'élévation des 17 cétostéroïdes rend compte cependant des symptômes et en général les taux les plus élevés correspondent aux tumeurs les plus évolutives.

Le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires s'impose donc comme l'élément indispensable au diagnostic et à la mesure de l'évolutivité des corticosurrénalomes androgènes.

Les 3 β hydroxy 17 cétostéroïdes

- . représentés avant tout par le Δ_5 androstène 3 β ol 17 one ou D.H.E.A. et accessoirement par l'épiandrostérone.

Ce sont les métabolites majeurs des corticosurrénalomes androgènes. Ils représentent 30 à 90 % des 17 cétostéroïdes et atteignent plusieurs centaines de milligrammes en valeurs absolues. Les cas où la D.H.E.A. est faible ou nulle sont exceptionnels.

Cette élimination se fait sous forme sulfoconjuguée, le composé glycuconjugué représentant une fraction infime.

La forte élévation de la DHEA (supérieure à 25 % des 17 cétostéroïdes) signe en général la tumeur surrénalienne (MAHESH et coll.)

- . Des études analytiques plus poussées ont permis de mettre en évidence à côté de la DHEA.S. d'autres dérivés de la DHEA.

1a 7 céto D.H.E.A. S
1a 7 α hydroxy D.H.E.A.
1a 16 α hydroxy D.H.E.A.

(FUKUSHIMA et GALLAGHER - OKADO - LIEBERMANN cités par P. GUINET - DAVID).

Les 3 α hydroxy 17 cétostéroïdes

- l'androstérone et l'étiocolanolone sont plus ou moins augmentés, ils représentent une petite proportion du total des 17 cétostéroïdes (BEAULIEU - MIGEON), variable, selon la part prise par la DHEA.
- le rapport $\frac{\text{Androstérone}}{\text{Etiocolanolone}}$ est variable selon les précurseurs (on sait qu'ils peuvent être nombreux - DHEA, androstènedione, testostérone, C₂₁ stéroïdes), selon la participation associée des glucocorticoïdes.
- Ils s'éliminent comme glycuronides surtout, mais aussi en moindre proportion comme esters sulfates.

Les II hydroxy 17 cétostéroïdes

Sont en général normaux.

Ils sont un peu élevés lorsque sont associés des symptômes de Cushing.

Exceptionnellement selon certains auteurs, il existe une élévation de la II β hydroxy-androstérone (observation de MAHESH) contrairement aux cancers donnant un syndrome de Cushing (FUKUSHIMA et GALLAGHER). La II OH androstérone est nettement élevée dans 2 de nos cas.

b) Les 17 hydroxy Δ_4 ou Δ_5 androstènes

Le Δ_5 androstène 3 β 17 β triol, le Δ_5 androstène 3 β 16 α 17 β triol, en partie dérivés de la DHEA ils ont été signalés dans quelques observations.

La testostérone ou Δ_5 androstène 3 one 17 β ol est largement éliminée sous forme glycuro-conjuguée.

c) Les 17 hydroxy androstanes

On retrouve également de l'androstanediol, de l'étiocolanediol.

d) Δ_{16} stéroïdes : androsténol, androstadienol.

Ont pu être aussi retrouvés (observations citées par GUINET) (GOWERS).

II - Les 18 corticostéroïdes

Les oestrogènes sont fréquemment trouvés légèrement augmentés dans les tumeurs virilisantes, mais ils peuvent être également normaux. Les dosages systématiques n'ont pas été fréquents. Il s'agit pour la plupart de dosages globaux.

Dans l'observation publiée récemment par DECOURT les oestrogènes urinaires n'ont pas montré d'excès notable.

Parmi les 7 cas de littérature retrouvés par DECOURT à cette occasion : les taux ont été retrouvés élevés 5 fois parfois de façon importante 60 à 600 unités internationales, après l'apparition des métastases.

Les oestrogènes existaient modérément élevés dans l'observation personnelle de FONTAINE, chez ce garçon de 3 ans 4 mois : $10 \mu \text{ g/j.}$, mais cet enfant présentait une gynécomastie. Ce taux correspond à celui d'un homme adulte. Il y avait une modification de la répartition dans le sens hyperfolliculinique.

L'observation publiée par ORSINI montrait une forte oestrogénurie : 50 mg/l. (dosage biologique).

Dans les II autres observations récentes
6 présentaient une élévation des oestrogènes - 4 ne présentaient aucun signe féminisant surajouté.

III- LEs 21 corticostéroïdes

L'hypersécrétion anarchique des corticosurrénales androgènes s'étend aux stéroïdes porteurs d'une chaîne latérale en C_{17} et entraîne ainsi l'apparition dans les urines de métabolites pathologiques provenant de corps normalement intermédiaires.

L'étude globale par les dosages des 17 hydroxy stéroïdes urinaires et des corticoïdes oétrogéniques (KGS).

- Les 17 hydroxycorticostéroïdes sont fréquemment trouvés légèrement supérieurs à la normale, même en l'absence de signes cliniques de Cushing, sur les 15 dosages retrouvés dans l'étude de DECOURT, 7 fois ils ont été trouvés supérieurs à la normale compte tenu de l'âge des enfants.

Dans les observations récentes que nous avons retrouvées ils sont 5 fois augmentés légèrement sur 14 fois.

De nombreux auteurs l'ont déjà signalé (FINKELTEIN - KELLER - LAIDLANT - auteurs cités par MAHESH et Coll.)

- Les corticoïdes cétogéniques ont été plus rarement cherchés. Sur les 2 cas trouvés (MAHESH) chez l'enfant ils étaient une fois légèrement augmentés.

Nous les avons trouvés augmentés 3 fois sur 4.

- L'étude plus spécifique des dérivés du cortisol, (F) et de la cortisone (E) et du II desoxycortisol (S) a été plus rarement effectuée chez l'enfant.

Il a été étudié plus précisément dans certains cas de corticosurrénales virilisantes de l'adulte; plusieurs observations ont montré une élimination élevée de Tétra hydro S égale ou supérieure à Tétra hydro F et Tétra hydro E (LIPSETT et DAMAST).

- . TOUCHSTONE et Coll. trouvèrent ce composé au taux de 12 mg/jour chez un sujet atteint de corticosurrénalome virilisant (observation infantile de MAHESH).

Ceci se retrouve fréquemment dans les carcinomes avec maladie de Cushing, dans certaines tumeurs féminisantes avec HTA.

- . L'élimination préférentielle de Tétra hydro S n'est pas constante. MORTIMER, RUDD, BUTT signale une élévation des corticoïdes cétogéniques un peu élevée avec présence de Tétra hydro F, Tétra hydro E et Tétra hydro S.

KENNY dans son premier cas ne trouve pas de Tétra hydro S.

- . Les dérivés cortols et cortolones ont pu être soupçonnés lorsque les corticoïdes cétogéniques étaient élevés, contrastant avec des 17 hydroxycorticostéroïdes normaux et un prégnanétriol peu élevé (KENT et Coll.)

- Les pregnanediols et triols

Prégnanediol et prégnanetriols sont fréquemment augmentés.

Sur 8 observations où nous les avons retrouvés dosés, 4 fois ils étaient augmentés, leur élévation n'était pas parallèle à l'élévation des 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires.

Sur 6 observations, DECOURT les trouve augmentés 5 fois. Ils étaient particulièrement augmentés dans leurs observations personnelles.

Nous les avons trouvés 3 fois élevés sur 4.

- Les Pregnènes stéroïdes : trouvés sulfo ou glycuconjugués.

Le prégnénetriol est parfois très augmenté (HISHMAN - FUKUSHIMA).

Il est très augmenté dans l'observation personnel de DECOURT. Il est normal dans les 4 autres cas de sa statistique.

On a signalé également la présence de Δ_5 prégnenolone

Δ_5 pregnenediol

16 hydroxy Δ_5 - pregnènes

(FUKUSHIMA et auteurs cités par P. GUINET).

- Les dérivés de l'aldostérone, de la corticostérone et de la II desoxycorticostérone : ils ont été rarement étudiés.

L'aldostéronurie a quelquefois été trouvée augmentée dans certaines formes avec hypertension, mais pas dans toutes.

MARQUEZY a retrouvé une fois une forte élimination de desoxycorticostérone et de tétra hydrodesoxycorticostérone (10 fois supérieure à la normale).

Notre observation avec HTA avait un taux de sécrétion d'aldostérone et de corticostérone doublé.

IV - Les Gonadostimulines :

DECOURT ne les a trouvées dosées que dans 4 cas dont fait partie son observation. Leur taux a été trouvé entre 3 et 6 unités souris, ce qui n'est pas négligeable et peut surprendre chez des enfants n'ayant pas atteint l'âge de la puberté.

Certaines tumeurs sécrèteraient des gonadostimulines mais ce fait serait exceptionnel.

Une autre explication a été invoquée; la surcharge androgénique en provoquant une accélération générale de la croissance et de la maturation osseuse, déterminerait aussi une certaine prématuration hypothalamique, susceptible de mettre en route, d'une façon anormalement précoce, une certaine activité antehypophysaire gonadotrope.

Ce fait se retrouverait aussi chez les enfants atteints d'hyperplasie surrénale congénitale, chez de tels sujets la suppression de l'hyperandrogénie par la cortisone ou ses dérivés pourrait être rapidement suivie d'une puberté physiologique prématurée. En fait ces pubertés ont rarement été rencontrées avant l'âge de 10 ans.

B.- LES TESTS DYNAMIQUES

Classiquement les tumeurs corticosurrénales sont autonomes, indépendantes de l'ACTH :

I - Le test à l'ACTH :

En règle il n'entraîne pas de variation sécrétoire.

En fait, de nombreuses réponses positives ont été remarquées.

- Action sur les 17 céstéroïdes (sur le chiffre global)

Sur les 5 cas relatés par DECOURT : il n'y eut aucune réponse des 17 céstéroïdes à la stimulation par la cortrophine.

Sur les 6 observations plus récentes : nous retrouvons 3 réponses nettement positives.

Nos observations personnelles : une réponse positive (J.S.)

- Action sur les 17 hydroxycorticostéroïdes

Fréquemment les réponses sont positives, dans ces cas la sécrétion de base des 17 hydroxycorticostéroïdes est normale, traduisant vraisemblablement la réponse de la surrénale saine. DECOURT en signale 3 observations.

Sur les 5 observations où nous les avons trouvés pratiqués l'augmentation des 17 hydroxycorticostéroïdes a toujours été nette.

- La répartition des 17 céstéroïdes varie parfois en l'absence de modification significative du chiffre des 17 céstéroïdes. Cette modification porte sur les 11 oxystéroïdes qui s'élèvent.
- On constate les mêmes possibilités sur les autres produits urinaires lorsqu'ils sont recherchés notamment les oestrogènes (LOUFTI).

La réponse au test de Thorn peut être un phénomène fortuit, mais la fréquence de son observation permet de penser que le tissu néoplasique est sensible à une stimulation exogène corticotrope. L'observation de RAYFIELD élimine dans ce cas une réponse fortuite puisqu'il a constaté une atrophie de la corticale opposée à la tumeur.

Il n'est pas rare d'observer une poussée évolutive biologique et clinique secondairement au test à l'ACTH (cf observation de S. Joëlle) posant le problème de l'hormonodépendance de la tumeur.

II - Le test de freination à la cortisone ou à la dexaméthazone :

L'absence de réponse est beaucoup plus constante que dans le test précédent.

Sur 10 cas étudiés par DECOURT : l'épreuve a été tout à fait négative dans 5 cas.

Sur 12 observations nous retrouvons une réponse apparemment positive (MAHESH), les 17 cétostéroïdes variant de 113 à 29 mg/jour.

Mais la chute n'est jamais aussi complète que dans les hyperplasies surrénales congénitales. Si la suppression de la cortrophine hypophysaire se montre capable de réduire quelque peu l'activité de la tumeur, celle-ci garde cependant un important potentiel sécrétoire autonome.

La freination est rare lorsqu'elle porte sur les 17 cétostéroïdes. Elle a été obtenue une fois sur nos 5 observations. On obtient bien plus souvent une modification de la répartition des 17 cétostéroïdes avec chute des II oxystéroïdes, correspondant à la chute des 17 hydroxycorticostéroïdes et du cortisol plasmatique.

Dans le cas de MORTIMER et Coll. : le cortisol plasmatique passe de 15 µg à 3 µg. % tandis que les 17 cétostéroïdes restent inchangés.

Parfois on obtient une élévation paradoxale des 17 cétostéroïdes (MAHESH et auteurs cités par lui - JARLER - GOLD - WALLACE). Ceci permet de rappeler la difficulté d'interprétation des tests dynamiques lors de l'étude de ces tumeurs. Les variations sécrétoires de ces tumeurs sont importantes d'un jour à l'autre et simulent une réponse positive ou paradoxale aux tests dynamiques.

III- Le test à la métopyrone :

Nous ne l'avons pas trouvé pratiqué chez l'enfant. Il a été étudié par P. GUINET. Sans intérêt diagnostique, son étude a été envisagée sous l'angle de la stéroïdogénèse et de l'hormonodépendance.

Avec l'amphénone il avait été démontré que l'on pouvait, au cours de la maladie de Cushing, hyperplasique ou tumorale, observer des modifications des stéroïdes portant sur les hydroxylés en C₁₁, avec diminution constante du cortisol et accessoire de l'aldostérone et des II oxy 17 cétostéroïdes.

Les effets observés avec le métopyrone s'inscrivent dans la même perspective, au cours de maladies de Cushing, LIDDLE et Coll. n'obtiennent aucune modification des 17 hydroxycorticostéroïdes, mais par contre des variations ont été enregistrées par FUKUSHIMA et Coll. :

diminution des stéroïdes C_{19} et C_{21} oxygénés en C_{11} au profit des formes desoxy, baisse de tétra hydro F et tétra hydro E et augmentation de tétra hydro S.

Diminution du rapport $\frac{\text{II oxy 17 hydroxy}}{\text{II desoxy 17 hydroxy}}$

Dans le cas de tumeur féminisante hypertensive, WEST a trouvé l'augmentation de tétra hydro S, la diminution de tétra hydro E, la disparition de tétra hydro F, l'augmentation de l'oestrone et de 17 oestradiol, l'augmentation de l'androstérone et de l'étiocholanolone.

P. GUINET tire les conclusions suivantes :

- action dépressive sur les 17 hydroxycorticostéroïdes commençant lors de la prise du médicament, s'accroissant le lendemain et se prolongeant atténuée au 5ème jour.

- diminution du rapport $\frac{\text{II hydroxy 17 hydroxy}}{\text{II desoxy 17 hydroxy}}$

avec augmentation relative du tétra hydro S qui passe de 46 à 69 % malgré sa chute en valeur absolue.

- accroissement important des 17 céstostéroïdes intéressant les dérivés II desoxy 3 β et 3 α ol.

- indifférence pregnanetriol.

Si d'une manière générale, les modifications entraînées par la métopyrone ont d'abord une incidence surrénalienne (inhibition de la II hydroxylation,) puis un effet ACTH, il en va différemment dans les corticosurrénales. Tout se passe en dehors de l'hypophyse, la variation négative du Porter et Silber et l'abaissement de tétra hydro F et tétra hydro E assurant une production de cortisol suffisante pour ne pas déclencher la déférence centrale.

Par contre, l'action sur la stéroïdogénèse est certaine. Elle intéresse la II hydroxylation, mais le composé tétra hydro S s'il est bien majoré en valeur relative se trouve diminué en valeur absolue de même que le tétra hydro F et le tétra hydro E., ce qui témoigne d'une inhibition supplémentaire de l'hydroxylation en C_{21} . Cela expliquerait l'accroissement des 17 céstostéroï-

des par accumulation des stéroïdes au stade de 17 hydroxy Progestérone et des corps sus-jacents qui seraient dérivés vers la biosynthèse androgène après rupture de la chaîne latérale.

L'intervention de la métopyrone aura donc pour conséquence majeure dans les corticosurrénales androgènes, l'aggravation des anomalies de biosynthèses préexistantes par le jeu des inhibitions apporté au C_{11} hydroxylation et probablement C_{21} .

C - EVOLUTION DU SYNDROME URINAIRE ET DE LA REPONSE AUX TESTS DYNAMIQUES AU COURS DE LA MALADIE

Le tableau urinaire peut être extrêmement variable d'une tumeur à l'autre (GALLAGHER - LIPSETT et WILSON), et on peut assister à une modification au cours de l'évolution, notamment au cours de l'apparition de métastases.

Ainsi GALLAGHER note une augmentation modérée des II desoxy 17 céstéroïdes (4 fois la normale), une augmentation plus importante des II oxy 17 céstostéroïdes (II fois la normale) au cours d'une première poussée évolutive. Lors de l'apparition des métastases la dehydroépiandrosterone est devenue nettement prédominante : 16 fois le taux normal.

Quant aux tests dynamiques ce même auteur note une variation de réponse chez le même sujet : réponse nettement positive au début de l'évolution, notamment à l'ACTH, absence de réponse après l'apparition des métastases.

D - ETUDE DE LA PRODUCTION DES ANDROGENES DANS LES TUMEURS VIRILISANTES

Peu de tumeurs ont pu être étudiées.

De nombreuses difficultés de leur étude proviennent de la longueur et des difficultés techniques, des limites de comparaison avec des glandes surrénales normales, nos connaissances à ce sujet étant encore restreintes.

Les conclusions résultent :

- de l'étude in vivo :

prélèvements sanguins étagés lors de cathétérisme sélectif permettant l'analyse du sang efférent surrénalien et leur comparaison avec l'analyse des

prélèvements sanguins périphériques.

Comparaison des taux de production urinaire et sanguines, des stéroïdes androgènes.

Etude des diverses constantes métaboliques :

clearance métabolique, constantes de conversions.

- de l'étude in vitro :

analyse du contenu hormonal des tumeurs.

incubation tumorale avec des précurseurs marqués et analyses secondaires du contenu synthétisé marqué.

Des différentes études que nous avons pu lire il semble ressortir en premier lieu que contrastant avec la monotonie de la symptomatologie clinique, chaque tumeur possède son individualité sécrétoire. Les observations personnelles rapportées ici ont des capacités différentes, la revue de la littérature confirme ce fait.

I - Produits sécrétés par la surrénale :

Parmi une certaine anarchie sécrétoire on retrouve :

a) Une abondance des produits normalement sécrétés :

Surtout la DHEA S : pratiquement constante. Une production considérable a été mise en évidence par BEAULIEU.

Il existe une différence considérable entre la DHEA S extraite du sang veineux surrénalien et périphérique au profit du sang veineux surrénalien.

La synthèse de ces composés peut se faire à partir d'acétate, du pregnenolone, de la 17 hydroxy pregnenolone voir directement à partir du cholestérol comme le prouve les incubations tumorales avec les précurseurs marqués (GOLDSTEIN et Coll. - LIE BERMAN et Coll. - SOLOMON et Coll.) auteurs cités par P. GUINET.

La DHEA libre : ces faits ont été confirmés par d'autres auteurs notamment dans les tumeurs surrénaliennes étudiées par SAEZ - RIVAROLA - MIGEON.

La 7 céto DHEA retrouvée parfois dans l'urine, métabolite possible de la DHEA, peut être sécrétée par les tumeurs surrénaliennes, libres ou sulfatées, ce composé était certainement sécrété dans un cas étudié par BEAULIEU.

Le Δ_4 androsténedione sécrété également de façon presque constante

par les tumeurs. Dans les 4 cas étudiés par SAEZ, RIVAROLA, et MIGEON, il existait une différence significative entre les sang veineux surrénaliens et périphériques.

Cependant dans tous les cas étudiés sa concentration tumorale a été variable (REVOL - BEAULIEU)

La II β hydroxy androsténedione

Sa sécrétion est variable, soit abondante, supérieure à la sécrétion

de dehydroepiandrosterone et de Δ_4 androsténone (COHN), soit inférieure à la sécrétion surrénalienne normale, voir absente. Dans un cas sur les 3 tumeurs étudiées par BEAULIEU ce composé n'est pas retrouvé dans la tumeur.

b) Une sécrétion possible des précurseurs de ces androgènes a été signalée dans plusieurs travaux.

17 hydroxyprogesterone.

17 hydroxypregnenolone (WIELAND et Coll. - REVOL et Coll.)

Ce produit a été retrouvé dans un de nos cas.

c) La sécrétion de Testostérone est inconstante et à des taux variables :

- Certaines tumeurs ne sécrètent pas de testostérone libre.

MAHESH ne retrouve pas de testostérone dans les tumeurs étudiées, bien que la testostéronémie soit élevée.

Dans un cas sur deux nous trouvons un taux significatif de testostérone tumorale (observations étudiées par J.M. SAEZ - B. LORAS - A.M. MORERA et J. BERTRAND).

- D'autres sécrètent de la testostérone libre .

La tumeur étudiée par VILLEE et Coll. sécrétait de la testostérone.

Les 3 tumeurs publiées par SAEZ, RIVAROLA et MIGEON avaient des différences significatives entre les sang veineux surrénaliens et périphériques prouvant cette sécrétion.

La sécrétion de testostérone a été prouvée dans une des deux observations rapportées dans ce travail.

De toute façon les taux sécrétés n'ont jamais été comparables d'un cas à l'autre.

d) On retrouve constamment une abondante sécrétion des dérivés sulfates : les produits sécrétés sont retrouvés en majorité sous forme d'esters-sulfate.

Une quantité significative de testostérone sulfate a été isolée dans nos deux observations, et même d'androsténone sulfate (V. Christian).

DIXON aurait trouvé des résultats semblables.

II - Les Androgènes plasmatiques :

Les concentrations sanguines de Δ_4 androstenedione,
de Testostérone, et
de DHEA

sont toujours augmentées quelque soit le type de sécrétions tumorales, les valeurs dépassant le plus souvent les valeurs trouvées chez les enfants pubères. (Joëlle S. - Christian V.).

Il existe de grandes variations d'un cas à l'autre, SAEZ - RIVAROLA - MIGEON trouvent une testostérone plasmatique variant de 22 $\mu\text{g} \%$ et 1457 $\mu\text{g} \%$. OHSBORN et Coll. trouvent une testostéronémie normale, mais la DHEA et la Δ_4 androsténedione étaient élevées.

Le sulfate de DHEA et le sulfate de testostérone sont augmentés.

III- Les paramètres du métabolisme des androgènes

ont rarement été étudiés.

Le taux de production urinaire des androgènes

Le taux de production urinaire de la testostérone est toujours supérieur à la normale.

- . dans les 4 cas de tumeurs surrénaliennes étudiées par KORENMAN et coll. il varie de 2,4 à 4,9 mg/jour chez les femmes adultes et atteint 21 mg/jour chez l'enfant de 9 ans porteur d'un adénome.

KORENMAN souligne que le degré de virilisation se trouve proportionnel au taux de production urinaire de la testostérone. Chez l'enfant de 7 ans (Ch. V.) étudié ici les taux de production urinaire de DHEA, Δ_4 androsténedione, DHEA S et testostérone sulfate étaient très augmentés, soit respectivement 1000, 200, 25 et 6 fois par rapport à l'adulte normal.

Chez la petite fille de 3 ans (J.S.) les taux de production urinaire de Δ_4 androsténedione et de testostérone étaient très augmentés, valeurs respectivement égales à deux fois et une fois et demi les valeurs d'un homme adulte.

Les taux de production sanguine

Sont augmentés, mais moins que les productions urinaires. Ces résultats permettent de penser qu'une partie du pool de la testostérone se trouve formé par conversion périphérique de ses précurseurs.

L'étude des clearances métaboliques (MCR)

Selon SOUTHREN, la MCR de la testostérone est en relation avec son taux de production. Elle est toujours supérieure à la normale.

Celle de la Δ_4 androstènedione est augmentée dans des limites variables (BARDIN).

Chez Joëlle S. les MCR de la testostérone et de la Δ_4 androstènedione sont légèrement supérieures à celles d'une femme adulte.

Chez Christian V. ces deux MCR sont égales à celles d'un homme adulte.

Les conversions de Δ_4 androstènedione - Testostérone

sont accrues.

BARDIN trouve de considérables variations, la quantité de testostérone dérivant de la Δ_4 androstènedione variant de 7 à 62 %.

Chez Joëlle S. 5,5 % de la Δ_4 androstènedione forme de la testostérone.

13,6 % de la testostérone donne de la Δ_4 androstènedione.

IV - En conclusion :

L'androgénèse au cours des tumeurs surrénaliennes virilisantes est dominée par la production majeure d'androgène, l'augmentation de la production sanguine de testostérone, particulièrement par conversion périphérique.

E- LES VARIATIONS ENZYMATIQUES POSSIBLES AU COURS DES TUMEURS VIRILISANTES DE LA SURRENALE.

Chaque tumeur semble garder son individualité.

On constate les anomalies suivantes :

- une grande activité sulfatasique constante, retrouvée dans tous les cas.
- une déficience de la 3β ol deshydrogénase - isomerase, très fréquemment.

Si bien que MILCOU et DRAFTA proposèrent le dosage des Δ_5 stéroïdes à titre diagnostique, notamment dans les formes malignes.

Ces stéroïdes étaient très augmentés de volume dans les cancers. Ce déficit a été démontré par les Etudes histochimiques de GOLDMAN et Coll., retrouvé dans de nombreuses observations (NEVILLE et Coll. à propos du cas de MORTIMER et Coll.) CARAROVERSI et les nôtres).

Ce déficit n'est pas constant : NEVILLE étudia 2 adénomes : l'un présentait une activité déficiente de cet enzyme, mais pas l'autre.

- Cette déficience peut être associée ou non à :

- un déficit en II hydroxylase

expliquant l'augmentation des dérivés tétra hydro S, l'absence de II β hydroxy androsténedione et ses dérivés (LIPSETT et WILSON).

- A une augmentation de l'activité de la II hydroxylase (GOWERS).

- A un déficit en 21 hydroxylase (VAGUE et coll.)

- A une augmentation possible de l'activité de la 17 hydroxylase (ROVERSI et coll.)

- D'autres anomalies peuvent être retrouvées :

Déficience en 17 - 20 desmolases dans un de nos cas.

Déficience de la 17 β deshydrogénase dans un de nos cas.

CHAPITRE VI

LES CRITERES D'EVOLUTIVITE

Très difficiles à déterminer s'ils existent.

CLINIQUE

- Les symptômes cliniques monomorphes ne semblent pas préjuger de l'évolutivité.

Le degré de la virilisation ne semble pas lié à l'évolution maligne de la tumeur. Les renseignements que nous donnent la littérature sont tout du moins peu comparables.

Les tumeurs associées à une féminisation auraient moins bon pronostic, semble-t-il (WALLACH et coll. cité par THOMAS (P.Z)).

- La durée d'évolution des symptômes ne permet pas d'évaluer le potentiel évolutif de la tumeur.

Certaines tumeurs à évolution lente se révéleront malignes : il est cité des observations de carcinomes surrénaliens à début pré-pubertaire, diagnostiqués 10, 20 ans après le début de l'évolution et entraînant la mort par métastase (TIXIER, GUICHARD, ARNULF, cités par GUINET). Dans une de nos observations le diagnostic a été porté après six ans d'évolution, le décès est survenu après neuf ans d'évolution, deux ans après l'intervention chirurgicale.

A l'inverse : certaines tumeurs d'évolution rapide ne feront plus parler d'elles après l'intervention. Les signes de virilisation évoluèrent en trois mois chez Bernadette M. L'évolution est satisfaisante neuf ans après l'intervention, malgré les signes histologiques de malignité.

BIOLOGIQUE

- Statique

Les tumeurs excrétaient des doses énormes de 17 cétostéroïdes de l'ordre du gramme semblent hautement évolutives (BEAUDOINET, Observation de Christian V.).

Cependant des tumeurs excrétaient des taux modérés de 17 cétostéroïdes évoluèrent vers la métastase et le décès.

Aucun tableau biologique ne semble caractéristique de l'évolution maligne, tant du point de vue quantitatif que qualitatif. Les déficits enzymatiques semblent avoir été aussi bien retrouvés dans les adénomes que les carcinomes. Les dérivés Δ_5 seraient plus volontiers retrouvés dans les carcinomes.

- Dynamique

La réponse au test à l'ACTH se rencontre dans les adénomes et dans les carcinomes.

Parmi nos cinq observations, seul l'adénome répond bien. Parmi les six tests à l'ACTH retrouvés récemment dans la littérature, trois répondent bien : deux sont des carcinomes, dont un décèdera un mois après. GALLAGHER trouve que les tumeurs répondent plus volontiers au début de l'évolution qu'au stade de métastase.

La réponse au test de freination n'a pas été significative dans une de nos observations. Sur seize observations récentes de la littérature, il ne semble positif que deux fois dont un adénome et un carcinome (histologiques).

RADIOLOGIQUES

Les calcifications ne sont pas spécifiques de malignité (MORGON).

Une vascularisation anarchique peut être en faveur d'un carcinome, mais ceci n'est pas formel (LEFEBVRE).

ANATOMIQUES

Il est classique de distinguer :

- les adénomes : correspondant aux tumeurs orthoplasiques où les cellules se rattachent aux cellules fasciculo-réticulées normales, plus volontiers compactes, sans anomalie cellulaire et nucléaire, sans atteinte vasculaire, sans atteinte capsulaire. Ces tumeurs ont la réputation de bénignité.
- les corticosurrénales correspondant aux tumeurs anaplasiques où les cellules présentent de nombreuses atypies, où les capsules et les capillaires sont envahies.

En fait, seules les métastases semblent signer la malignité.

Parmi nos observations, un corticosurrénalome est décédé deux ans après l'intervention, après neuf ans d'évolution. Les quatre autres observations ont une évolution satisfaisante, trois corticosurrénalomes après quinze et neuf ans, un adénome après quatre ans.

Sur les seize cas récents de la littérature, nous relevons cinq décès, tous étaient des corticosurrénales.

Quatre autres carcinomes sont vivants deux à sept ans après. Sept adénomes sont vivants après un à dix-sept ans.

Il semble donc que l'étiquette de corticosurrénalesoit un élément péjoratif sans valeur formelle. Les métastases peuvent se manifester après plusieurs années.

De véritables guérisons semblent possibles dans des formes histologiquement malignes, comme nous le considérons chez M. Bernadette et K. Irène après neuf ans et quinze ans.

CHAPITRE VII

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Affirmons tout de suite qu'en pratique les tumeurs surrénaliennes virilisantes posent peu de problèmes de diagnostic différentiel, l'examen clinique et urinaire (notamment la chromatographie des 17 CS) étant le plus souvent évocateur.

Les problèmes posés par les hyperandrogénies de l'enfance varient notablement en fonction de l'âge et du sexe.

1°/ Les pubertés précoces vraies

Chez le garçon, le tableau peut être proche.

Un élément capital pour le diagnostic est la présence de petits testicules infantiles.

En sachant tout de même qu'il existe d'exceptionnelles tumeurs surrénaliennes avec augmentation de volume des testicules.

Chez la fille, les signes de féminisation orientent vers une puberté précoce vraie :

- le développement des seins, souvent premier symptôme en date.
- le développement des organes génitaux externes sans hypertrophie clitoridienne vraie.
- l'augmentation du volume utérin au toucher rectal.
- l'oestrogénisation de la muqueuse utérine ou de l'urocytogramme.
- l'apparition de menstruation.

Ces symptômes n'ont cependant pas une valeur formelle, les tumeurs surrénales pouvant être à la fois virilisantes et féminisantes.

Dans tous les cas la Biologie permettra de trancher.

- Les FSH se situant au dessus ou égal à 3 unités-souris, les tumeurs surrénaliennes sécrétant des gonadotrophines sont rares.

- Surtout l'élimination des 17 cétostéroïdes urinaires n'excède pas les valeurs et la répartition d'une puberté normale.

2°/ Les hyperplasies surrénales congénitales

De loin la cause la plus fréquente des hyperandrogénies de l'enfance.

Dans leur forme habituelle : l'orientation diagnostique est facile. La notion d'antécédents familiaux, de troubles digestifs avec déshydratation, l'existence d'une ambiguïté sexuelle ou d'une ectopie testiculaire bilatérale, l'existence d'une mélanodermie, orientent vers cette étiologie chez un jeune nourrisson ou un nouveau-né.

Les données du ionogramme, l'augmentation modérée des 17 cétostéroïdes, l'augmentation modérée de la déhydroépiandrostérone, l'augmentation de l'androstérone et de l'étiocolanalone, l'absence ou la faible augmentation des II oxy 17 cétostéroïdes, font évoquer un déficit en 21 hydroxylase.

Le déficit en II hydroxylase est plus rare, plus difficile à différencier.

L'hypertension artérielle, en fait variable, l'ambiguïté sexuelle, l'augmentation modérée des 17 cétostéroïdes portant exclusivement sur les II desoxy 17 cétostéroïdes avec prédominance de l'étiocolanalone, l'abaissement des II oxy 17 cétostéroïdes, l'augmentation des 17 OH corticostéroïdes urinaires dérivés du composé S, l'augmentation des dérivés de la desoxycorticostérone et de la corticostérone permettront souvent le diagnostic (JEUNE M. et BERTRAND J.)

Les formes à révélation tardive

À déficit enzymatique incomplet posent au clinicien quelques problèmes, notamment dans les cas de déficits en 3β ol déshydrogénase où le tableau biologique statique, notamment la chromatographie des 17 cétostéroïdes est très proche des tumeurs surrénaliennes.

A la limite des hyperplasies surrénales

Les virilismes surrénaliens dits "familiaux" où s'associent un hirsutisme modéré sans hypertrophie clitoridienne, une augmentation modérée des 17 cétostéroïdes et de la DHEA (qui représente 8 à 15 % des 17 cétostéroïdes). Les 17 OHCS urinaires sont toujours normaux.

De toute façon, les tests biologiques dynamiques :

la freination par la cortisone ou ses dérivés corrigent les troubles biologiques, les 17 cétostéroïdes s'abaissant de 80 % environ (JACOB. J.P). La stimulation par l'ACTH n'augmente pas les 17 OH CS urinaires, abaissés dans les hyperplasies congénitales des surrénales.

3°/ Plus rarement on est amené à discuter

- l'existence d'une tumeur sécrétant des gonadotrophines
hépatique, testiculaire, tératomes.
- l'existence d'une tumeur androgénique des gonades (cf. DESPOIS)

Testiculaire

La tumeur est palpable.

Il s'agit le plus souvent d'adénomes des cellules de Leydig de nature bénigne. L'histologie ne permet pas de les différencier des tumeurs développées à partir du tissu surrénalien ectopique.

Seul, le comportement biologique de la tumeur permet de suspecter son appartenance. La chromatographie des 17 céstéroïdes est évocatrice, les tests dynamiques surrénaliens et gonadiques permettront le diagnostic.

Ovarienne

Les tumeurs ovariennes sont exceptionnelles avant la puberté.

Adénoblastomes, exceptionnels dans l'enfance, susceptibles de dégénérescence.

- , Tumeurs hilaires à cellules de Sertoli se développant à partir de restes cellulaires interstitiels de la gonade primitive. Ces tumeurs sont en principe malignes.
- , Les masculinoblastomes ou tumeurs lipofides de l'ovaire qui correspondraient au développement tumoral de tissu surrénalien ectopique et qui se comportent biologiquement comme des tumeurs surrénaliennes virilisantes.

Leur différenciation est en général facile : perception clinique de la tumeur, visualisation par coelioscopie; le dosage des 17 céstéroïdes permet de soupçonner l'origine non surrénalienne : 17 céstéroïdes peu augmentés (aux dépens de l'androstérone et de l'étioloanolone), Déhydroépiandrostérone normale.

Les tests dynamiques affirment l'origine gonadique : réponse normale à l'ACTH et à la dexaméthasone, augmentation nette des 17 céstéroïdes sous gonadotrophines.

- l'existence d'un virilisme ovarien non tumoral associant un hirsutisme à des degrés divers. L'ensemble de ces troubles peut être en relation avec des lésions ovariennes de type Stein Levanthal ou avec des lésions ovariennes moins caractéristiques.

- Les pseudo-hermaphrodismes mâles et les dysgénésies gonadiques sont peu discutés. La biologie normale et le caryotype éliminent rapidement toute discussion.
- Les causes latrogènes : traitement hormonal ou à visée anabolisant chez l'enfant ou pendant la grossesse maternelle.
- La prématuré "pubarche" ou plutôt "adrénarche"

Développement prématuré mais isolé de la pilosité pubienne, exceptionnellement et tardivement de la pilosité axillaire, chez un enfant dont le développement pubertaire complet s'effectuera en fin de compte de façon normale et à un âge normal.

Un certain nombre de signes sont négatifs : absence de tout autre signe de virilisation; notamment la verge et le clitoris sont normaux.

La croissance staturale et la maturation osseuse sont normales ou discrètement avancées sans accélération brutale.

- . Elimination des 17 cétostéroïdes urinaires normales pour l'âge, ou à la limite supérieure de la normale, notamment pour la déhydroépiandrosterone et le rapport androstérone , les chiffres n'atteignent étiocholanolone pas les chiffres pubertaires.
- . Absence d'élimination urinaire de testostérone.
- . Stabilité des symptômes cliniques et biologiques.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT

- 1°/ Avant tout chirurgical sous couverture d'une corticothérapie pré et post-opératoire. Cette thérapeutique a transformé le pronostic immédiat, permettant de pallier à l'éventuelle atrophie ou à l'inertie de la surrénale opposée.
- 2°/ L'insuccès total de la radiothérapie justifie les essais de la chimiothérapie

Ces essais chimiothérapiques font appel à des inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

A. L'aminoglutethimide ou Elipten (A.G.)

Dérivé du glutethimide (ou Doridene) avec un radical aminé en plus, l'aminoglutethimide était employé comme anti-épileptique surtout chez l'enfant. On s'aperçut alors qu'il provoquait des insuffisances surrénales aiguës. De là est venue l'idée que ce corps pouvait être un inhibiteur de la stéroïdogénèse surrénale. Cette action est d'ailleurs commune à plusieurs corps de la série des glutaramides. Toutefois le glutethimide n'aurait pas d'effet anticorticosurrénal.

Le mode d'action n'est pas parfaitement connu. Des études ont été faites par de nombreux auteurs (DEXTER, FISHMAN, LIDDLE, SCHTEIGART, cités par PHILIBERT, BRICAIRE et coll.) D'après les études effectuées in vitro sur des surrénales de rat et de boeuf l'A.G. bloquerait dans la surrénale elle-même la transformation du cholestérol en Δ_5 Pregnenolone en interférant avec la desmolase. Son point d'impact situé au début de chaîne de l'hormonosynthèse déterminerait :

- une disparition plus ou moins totale de dérivés situés en aval : Δ_5 Pregnenolone, 17 OH Corticostéroïdes, 17 CS.
- une accumulation des précurseurs en amont : le cholestérol.
- une stimulation de l'ACTH réactionnelle.

Ce produit provoquerait un tableau semblable à l'hyperplasie lipoïde des surrénales de Prader.

D'autres sites d'action possibles ont été évoqués, notamment vis-à-vis de la 11 β et de la 21 hydroxylation et la 18 hydroxylation (Touitou). Cette pluralité d'action repose sur certaines constatations (faible freinage des 17 CS, élévation du Pregnanetriol, du T.H.S) par quelques observateurs. Les travaux restent contradictoires, notamment de SHEPPART, de CAMACHO. Les observations cliniques de BRICAIRE montrent la persistance des 17 CS à un taux notable, la présence de Pregnanetriol et de T.H.S. et cet observateur ne rejette pas complètement cette hypothèse.

Une possibilité d'action périphérique de l'A.G. reste évoquée en raison des discordances entre le taux abaissé des 17 OH corticostéroïdes urinaires, s'associant à des signes d'insuffisance surrénale cliniques et un taux normal, voir élevé de cortisolémie : les 17 OH corticostéroïdes urinaires resteraient bas même lors de l'administration d'hydrocortisone per os (BRICAIRE).

Mais ceci reste dans le domaine des hypothèses.

Effets cliniques

- Agit surtout sur les manifestations glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes, beaucoup moins sur l'hirsutisme.
- manifestations d'insuffisance surrénale, fréquentes, d'apparition brutale et rapide dès la première semaine de traitement, nécessitant une thérapeutique substitutive tant que l' A.G. est poursuivi.

Parfois forme mineure manifestée par une asthénie.

- manifestations d'échappement après plusieurs mois de traitement, que l'on explique par l'élévation de l'ACTH. Celui-ci ne régresse que si l'on élève les doses.
- des incidents sont fréquents :

éruption morbilliforme précoce dès le deuxième jour du traitement pouvant disparaître spontanément.

action goitrigène, l'elipten se révélant un antithyroïdien (RALLISON), de façon inconstante. Cette action est expérimentalement réversible chez le rat après arrêt du traitement. Parfois ont été signalés des troubles neurologiques (sommolence, ataxie).

Effets biologiques

Portent essentiellement sur les glucocorticoïdes :

Chute des 17 OH corticostéroïdes urinaires, précoce dès le deuxième jour, en général en une semaine, avec parfois remontée secondaire par échappement (Ceci aussi bien dans le cas d'une surrénale normale que pathologique).

Les 17 OH corticostéroïdes remontent progressivement après arrêt du traitement.

Diminution du taux de sécrétion du cortisol.

Mais le cortisol plasmatique reste normal, fait encore inexpliqué (PHILBERT, BRICAIRE et coll.)

Les minéralocorticoïdes chutent de façon marquée : chute de l'aldostérurie, des dérivés tétrahydrogénés, de l'aldostérone, diminution du taux de sécrétion de l'aldostérone (FISHMAN, cité par PHILBERT).

Les 17 CS sont beaucoup moins affectés et ils ne se normalisent pas sous traitement selon BRICAIRE. Cette action est assez variable.

Il semble que les androgènes échappent un peu à l'action de l'A.G., peut-être par le biais de la voie directe du 17 OH - cholestérol à la DHEA.

Effets anatomiques

L'élipten n'est pas sans altérer le parenchyme corticosurrénal.

- modification anatomique due au blocage hormonal.

Accumulation lipidique (ADJOVI) et modification mitochondriale notamment de la zone fasciculo-réticulée (RACELA et coll.), les mitochondries apparaissent hypertrophiées. Ces modifications cessent après arrêt du traitement.

- modification toxique

- . hématomes surrénaux (BRICAIRE)
- . de multiples foyers de nécroses ont été obtenus expérimentalement chez le rat (RACELA et coll.).

Conclusions

L'élipten n'est pas l'inhibiteur stéroïdien idéal. Sa plus grande efficacité sur les glucocorticoïdes, l'effet faible et inconstant sur les androgènes, le font peu employer dans les tumeurs virilisantes.

B.- L' op'DDD

Le point de départ de l'utilisation de ce corps est la découverte par NELSON et WOODARD (1949) de l'atrophie surrénalienne consécutive à l'ingestion chez le chien d'un insecticide, le "Rothane" dont le principe actif est le DDD. Son isomère, l'op'DDD, étudié par BROWN, se montra beaucoup moins toxique et utilisable en thérapeutique.

Mode d'action

Encore bien mal connu.

Ce produit exerce :

- une action directe sur la corticosurrénale, de nature indéterminée, la glande surrénale ne répondant plus à l'ACTH.
- une action périphérique tissulaire encore mal définie : perturbation du métabolisme périphérique (BRADLOV).

Effets cliniques

L'op'DDD n'est pas sans inconvénients. Utilisée à la dose de 1 à 10 grammes par jour habituellement, la tolérance est variable selon les individus. Fréquemment mal supportée, après 10 grammes par jour, malgré une posologie progressive.

On observe des troubles gastro-intestinaux le plus fréquemment : nausées, vomissements, diarrhée dans 20 % des cas.

des troubles du système nerveux (somnolence, vertiges) qui régressent après arrêt du traitement. Céphalées, tremblements, asthénie sont fréquemment notés.

des troubles cutanés : éruptions disparaissant spontanément sans arrêt thérapeutique.

des manifestations oculaires : diplopie, rétinopathie, cataracte, disparaissant quelques jours après l'arrêt du médicament.

des troubles urinaires, hématuries, albuminuries.

des troubles cardiovasculaires : hypotension orthostatique, etc....

La liste est variée mais il ne donnerait pas d'atteintes médullaire ou hépatique (HUTTER).

L'action thérapeutique elle-même n'est pas toujours ressentie par le malade : la toxicité du médicament est parfois un handicap suffisant pour arrêter le traitement. L'amélioration clinique ne serait ressentie que dans 35 % des cas selon HUTTER, elle n'est pas parallèle aux effets biologiques et leur est toujours secondaire.

Au cours d'un traitement prolongé de plus d'un mois peut se manifester une insuffisance surrénale aiguë.

Effets biologiques

= Chute des stéroïdes urinaires : dans 75 % des cas elle serait supérieure à 50 %, dans 95 % des cas de 30 % seulement (BRICAIRE). Ce résultat n'est obtenu qu'après un délai d'action de 4 à 6 semaines.

Les 17 OHCS chutent après 15 jours de traitement et la diminution est maximum à partir du trentième jour environ. Le cortisol plasmatique évoluerait de façon parallèle

- Les 17 CS urinaires évoluent de façon parallèle, la chute est un peu moins significative (50 %).
- Les oestrogènes : l'action de l'op'DDD est ici variable. Il a été noté à plusieurs reprises au cours de carcinomes virilisants une modification biologique avec traduction clinique vers la féminisation (HALMI, observation de V. Christian).
- La durée de cette action est en fait transitoire pendant plusieurs mois, un échappement avec reprise évolutive sous traitement ayant fréquemment lieu.

Effets anatomiques

L'action toxique sur la glande surrénale est certaine : action nécrosante, fibrosante, atrophie corticale.

Sur les métastases et la tumeur, HUTTER signale quelques cas de régression mais il y a toujours eu reprise évolutive.

Conclusions

La chimiothérapie apparaît comme un traitement imparfait, l'op'DDD plus efficace sur les androgènes est souvent mal toléré, l'amélioration clinique étant inconstante. De toute façon ces corps n'ont pas d'action cytostatique ni anticarcinogénétique. Il ne peut s'agir là que d'un traitement palliatif.

C. LES ANTIMITOTIQUES sont peu utilisés.

ROVINSKY en 1966 insista sur l'intérêt du 5 Fluoro-uracyl, dans un cas de corticosurrénalome il obtint une association avec l'op'DDD une régression totale des signes tumoraux après trois mois de traitement. Ce résultat fut obtenu au prix d'une insuffisance surrénalienne définitive. La "guérison" persista après arrêt de toute thérapeutique.

Christian V. fut rebelle à cette tentative thérapeutique.

ROVINSKY décrit aussi l'intérêt du F-12 diméthyl benzanthracène qui aurait une action destructive élective sur le cortex surrénal (HUGGINS).

R E S U M E

Nous avons présenté 5 observations de tumeurs virilisantes de la surrénale.

- 2 observations sont rappelées en raison de leur longue évolution et de leurs associations morbides .
- 2 autres ont pu être étudiées du point de vue biologique, permettant d'objectiver des différences sécrétoires nettes, des différences de leur contenu enzymatique, une sécrétion importante d'androgènes, et une production exagérée de Testostérone.
- La dernière observation est encore trop récente pour juger de son évolutivité. La cavographie aurait peut-être eu une action salutaire sur une rechute au début.

A propos de ces 5 cas, nous avons tenté de pratiquer un bref rappel de l'étude clinique, anatomique, radiologique et biologique des Tumeurs virilisantes de la surrénale chez l'enfant.

Nettement prédominantes chez la fille, les tumeurs virilisantes sont les tumeurs cortico-surrénales les plus fréquentes de l'enfant. De toute façon cette affection tumorale est rare.

L'âge de prédilection serait autour de 2 à 4 ans.

Certains auteurs insistent sur la possibilité d'une transmission héréditaire selon le mode récessif autosomique.

Les symptômes cliniques sont assez stéréotypés, aux signes d'imprégnation androgénique, s'associent fréquemment une hypertension artérielle, une masse abdominale et parfois une hypoglycémie.

Le syndrome de virilisation est rarement pur associant à des degrés divers une imprégnation glucocorticoïde et oestrogénique, pouvant apparaître lors des métastases.

Dans la majorité des cas la radiographie simple de l'abdomen, le retro-pneumopéritoine et l'urographie intra-veineuse avec tomographie permettent de localiser la tumeur.

L'artériographie permettra de détecter un certain nombre de tumeurs de petit volume, de même que la cavographie. Le dernier examen actuellement bien codifié a surtout l'avantage de permettre des dosages hormonaux (et parfois une destruction tumorale curatrice ...).

La scintigraphie surrénalienne n'est pas encore très pratiquée.

L'étude anatomique permet rarement d'affirmer adénome ou carcinome, l'envahissement de la capsule et l'existence de thrombus cellulaires dans les vaisseaux étant un des meilleurs critères diagnostiques, avec la découverte de métastase.

Les frontières entre hyperplasie nodulaire et adénome, entre adénome et corticosurrénalome sont difficiles à déterminer.

Il existerait des analogies entre les cellules surrénaliennes fœtales et les cellules des corticosurrénalomes certains auteurs évoquant entre elles une filiation.

Biologiquement ces tumeurs sont caractérisées par une production importante d'androgènes et de leurs précurseurs.

La production de Testostérone pouvant provenir d'une sécrétion inhabituelle par la surrénale et surtout d'une conversion périphérique.

De nombreux déficits enzymatiques ont été décrits : le déficit en 3 β ol déshydrogénase étant le plus constant, à l'inverse l'activité sulfatase est nettement accrue.

De toute façon chaque tumeur présente une individualité expliquant la variété des tableaux sécrétoires, des transformations biologiques sont fréquentes au cours de l'apparition de métastases.

L'hormonodépendance de ces tumeurs est fréquemment retrouvée notamment en début d'évolution.

Les critères d'évolutivité sont difficiles à définir s'ils existent. Il semble que l'on puisse réunir un certain nombre d'arguments en faveur d'un pronostic péjoratif :

- association à des signes de féminisation.
- tumeurs volumineuses.
- élimination importante de 17 cétostéroïdes de l'ordre du gramme, et des dérivés $\Delta 5$ stéroïdes.
- hypervascularisation anarchique.
- envahissement de la capsule tumorale et embols veineux.

L'artériographie permettra de détecter un certain nombre de tumeurs de petit volume, de même que la cavographie. Le dernier examen actuellement bien codifié a surtout l'avantage de permettre des dosages hormonaux (et parfois une destruction tumorale curatrice ...).

La scintigraphie surrénalienne n'est pas encore très pratiquée.

L'étude anatomique permet rarement d'affirmer adénome ou carcinome, l'envahissement de la capsule et l'existence de thrombus cellulaires dans les vaisseaux étant un des meilleurs critères diagnostiques, avec la découverte de métastase.

Les frontières entre hyperplasie nodulaire et adénome, entre adénome et corticosurrénalome sont difficiles à déterminer.

Il existerait des analogies entre les cellules surrénaliennes fœtales et les cellules des corticosurrénalomes certains auteurs évoquant entre elles une filiation.

Biologiquement ces tumeurs sont caractérisées par une production importante d'androgènes et de leurs précurseurs.

La production de Testostérone pouvant provenir d'une sécrétion inhabituelle par la surrénale et surtout d'une conversion périphérique.

De nombreux déficits enzymatiques ont été décrits : le déficit en 3β ol déshydrogénase étant le plus constant, à l'inverse l'activité sulfatase est nettement accrue.

De toute façon chaque tumeur présente une individualité expliquant la variété des tableaux sécrétoires, des transformations biologiques sont fréquentes au cours de l'apparition de métastases.

L'hormonodépendance de ces tumeurs est fréquemment retrouvée notamment en début d'évolution.

Les critères d'évolutivité sont difficiles à définir s'ils existent. Il semble que l'on puisse réunir un certain nombre d'arguments en faveur d'un pronostic péjoratif :

- association à des signes de féminisation.
- tumeurs volumineuses.
- élimination importante de 17 cétostéroïdes de l'ordre du gramme, et des dérivés $\Delta 5$ stéroïdes.
- hypervascularisation anarchique.
- envahissement de la capsule tumorale et embols veineux.

En fait des tumeurs étiquettées corticosurrénales sont curables chirurgicalement. Une surveillance biologique systématique longue s'avère indispensable.

Quant aux possibilités thérapeutiques des formes à évolution récurrente elles sont limitées : le 5 fluorouracyl n'ayant à notre connaissance donné qu'une seule fois, dans la littérature, des résultats satisfaisants, l'elipten et l'op'DDD restant des thérapeutiques palliatives.

CONCLUSIONS

- A la monotonie des symptômes cliniques s'oppose la diversité des tableaux sécrétoires des tumeurs virilisantes des surrénales.
- Le diagnostic de tumeur surrénalienne offre peu de difficultés, à l'inverse le diagnostic d'évolutivité repose sur des critères difficiles à définir s'ils existent réellement.
- La chirurgie permet d'obtenir des guérisons dans des formes étiquetées malignes. Dans les formes avec métastases les possibilités thérapeutiques sont limitées : le 5 Fluoro-uracyl aurait donné un seul résultat concluant, à notre connaissance dans la littérature.
- La difficulté d'établir les frontières anatomiques entre hyperplasie nodulaire et adénome, entre adénome et carcinome, l'hormonodépendance de certaines tumeurs - carcinome en début d'évolution (GALLAGHER) ou tumeurs étiquetées bénignes (Joëlle S.) - la déviation métabolique commune, la lenteur de certaines évolutions avant l'apparition de métastases, ne peuvent-elles permettre d'envisager l'hypothèse que ces trois états soient une manifestation évolutive d'une même maladie ? (TSUCHIYAMA, HAMWI cité par P. GUINET)

La littérature actuelle nous semble trop disparate pour donner une réponse valable à cette question ; les faits déroutants que nous signalons semblent autoriser à poser le problème. Le temps limité ne nous a pas permis de l'aborder.

Le Président de la Thèse

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

J. BERTRAND

Professeur André BERTOYE

Vu et Permis d'imprimer
LYON, le 4 Octobre 1971

Le Premier Vice Président de
l'Université CLAUDE BERNARD
Président du Comité de Coordi-
nation Médicale

R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

ADJOVI Y., IDELMAN S.

Action d'un inhibiteur de la stéroïdogénèse, l'elipten sur la cortico-surrénale de l'embryon de poulet.

C.R. Soc. Biol., PARIS, 1969, 163, 2588.

ALLIBONE E.C., ANDERSON C.K., ARTNUTON M.W.

Macrogenitosomia praecox due to an interstitial cell tumor of the testis.

Arch. Dis. Child. - 1969, 44, 84.

BAIRD D.T., HORTON R., LONGCOPE C., and TAIT J.F.

"Stéroïds dynamics under steady state conditions".

in Recent Progress in hormone research - 1969, 25, 611.

Ed. ASTWOOD E.B.

Academic Press - N.Y. and LONDON.

BAIRD D., HORTON R., LONGCOPE and TAIT J.F.

Steroid Préhormones.

Perspective in biology and medicine. 1968, 11, 384.

BARDIN C.W., LIPSETT M.B., FRENCH A.

Testosterone and androstenedione production rates in patients with metastatic adrenal cortical carcinoma.

J. Clin. Endocr. - 1968, 27, 215.

BEAULIEU E.E.

H³ androstene 3 β 17 β diol S³⁵ - 3 Sulfate to H³ dehydroisoandrosterone S³⁵ sulfate in vitro : an example of the direct metabolism of a steroid conjugate.

Steroids, 1963, 2, 429.

BEAULIEU E.E.

Studies of conjugated 17 ketosteroids in a case of adrenal tumor.

J. Clin. Endocr., 1962, 22, 501.

BEAULIEU E.E., CORPECHOT O., DRAY F., EMILIOZZI R., LIEBEAU M.C.,
MAUVAIS-JARVIS P., ROBEL P.

An adrenal secreted "androgen" : dehydroisoandrosterone sulfate in
metabolism and a tentative generalisation on the metabolism of other
steroid conjugates in man.

Recent progress in hormone research - 1965, 21, 411.

Ed ASTWOOD E.B., Academic Press New York and London.

BEAULIEU E.E., MAUVAIS-JARVIS P.

Testosterone metabolism. I. conversion of Testosterone $17\alpha\text{-}^3\text{H}$ to 5α
and 5β androstane - $3\alpha\text{-}17\beta$ diol - $17\alpha\text{-}^3\text{H}$, a new " 17β hydroxyl
pathway".

J. Biol. Chem. - 1964, 239, 1569.

BEAULIEU E.E., PEILLON F. and MIGEON C.J.

Androgenital syndrome.

In the adrenal cortex.

Edited by A.B. Eisenstein M.D.

Little, Brown and Company - Boston - 1967, p553.

BEAULIEU E.E., ROBEL P.

in the androgens of the testis.

EIK - NES Edit. Marcel DEKKER, inc, N.Y. 1970, p51, p68.

BEAULIEU E.E. ROBEL P.

Androst 5α ene $3\beta\text{-}17$ diol $17\alpha\text{-}^3\text{H}$ to testosterone - $17\alpha\text{-}^3\text{H}$ and 5β
androstane $3\alpha\text{-}17\beta$ diol - $17\alpha\text{-}^3\text{H}$ in vivo.

Steroids. 1963, 2, 111.

BEAUDOING A., CHAMBAZ E.M., BOST M., JAILLARD M., HADJIAN A.J.

Etude clinique et biologique d'une tumeur virilisante de la corticosur-
rénale chez un enfant de 30 mois.

Pédiatrie. 1970, XXV, 649.

BIERICH R.

In intersexuality.

Overzier C. (Edit.)

New York Academic Press. 1963, p367,

BIRKE G., FRANKSSON C., GEMZEU C.A., MOBERGER G., PLANTIN L.O.

Adrenal cortical tumors.

Acta Chir. Scandinav. 1959, 117, 233.

BLAQUIER J., FORCHIELLI E., DORFMAN R.,

In vitro metabolism of androgens in whole human blood.

Acta Endocr.(Kbh) 1967, 55, 697.

BRADLOW H.I., FUKUSHIMA D.K., ZUMOFF B., HELLMAN L. and GALLAGHER T.F.
A peripheral action of op'DDD on steroid biotransformation.
J. Clin. Endocr., 1963, 23, 916.

BRET P., ANJOU A., CHOLLAT L., DUQUESNEL J., CROISILLE M., CHAIX J.P.
Etude radiologique des tumeurs surrénaliennes -
A propos de 43 observations.
Ann. Radiol. 1971, 14, 521.

BRICAIRE H., PHILIBERT M., LUTON J.P., MATHIEU DE FOSSEY B.
Inhibiteurs de la corticostéroïdogénèse.
Presse Médicale 1968, 76, 1055.

BOVIER-LAPIERRE M.
Les pubertés précoces isosexuelles idiopathiques et neurogènes.
Thèse - Lyon, 1971.

BURRINGTON J.D., STEPHENS C.A.
Virilizing tumors of adrenal gland in childhood.
J. of Pediatric Surgery - 1969, 4, 291.

BURSTEIN S., GUT M.
Intermediates in the Conversion in vitro of cholesterol to Pregnenolone
in adrenal Preparations -
Steroids - 1969, 14, 207.

CAPT J.D., COOPER M.C.
Adrenocortical carcinoma with virilism in an infant under 1 year of age.
Amer. J. Dis. Child. - 1967, 113, 730.

CARA J.
Isolation and identification of 16 OH pregnenolone in urine from a patient
with adrenocortical carcinoma.
Steroids - 1969, 13, 519.

CASH R., BROUGH A.J., COTTEN M.N.P. and SATOH P.S.
Aminoglutethimide as an inhibitor of adrenal steroidogenesis, mechanism
of action and therapeutic trial.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1239.

CATHRO D.M.
Adrenal cortex and medulla in pediatric endocrinology.
D. HUBBLE Edit. - Blackwell Scientific publication - Oxford - 1969.

CATHRO D.M., SAEZ J.M., BERTRAND J.
The effect of clomiphene on the plasma androgens of prepubertal and puber-
tal boys.
J. Endoc. - 1971, 50, 387.

COPE C., ISARD H.J., WESOLOWSKI W.E.

Selective adrenal Phlebography.

Radiology - 1968, 90, 1105.

CHAIX P.

Contribution au diagnostic radiologique des tumeurs corticosurréaliennes et des Phéochromocytomes.

Thèse Lyon. 1970.

CHART J.

The effect of aminoglutethimide and related compounds on steroid secretion. Progress in endocrinology -

Proceeding of the third international congress of Endocrinology Mexico D.F. June 30, July 5 1968, Ed. Carlos Gual. Excerpta medica Foundation -

Amsterdam.p. 809.

COHN G.L.

In vitro synthesis of D H E A. S by an adrenal adenoma.

J. Clin. Endocr. - 1963, 23, 671.

CRYSTAL R.G., ROSE L.I., JAGGER P.I., LAULER D.P.

Cushing's syndrome caused by a metyrapone Responsive adrenocortical adenoma.

J. Clin. Endocr. - 1970, 31, 199.

DAVID E.

Aminoglutethimide and metastatic adrenal Cancer.

J.A.M.A. 1966, 198, 1007.

DAVID Louis

Etude du pseudo-hermaphrodisme mâle chez l'enfant et l'adolescent.

Thèse Lyon - 1970.

DAVID R.

A virilizing adrenal tumor with borderline elevation of urinary 17 ketosteroids.

Pediatrics 1968, 42, 139.

DAZORD A.

Metabolism et inter-conversion des composés F et E

Thèse Lyon 1971.

DECOURT J., ANOUSSAKIS Ch.

Les tumeurs virilisantes de la corticosurrénale chez l'enfant avant l'âge de la puberté.

Sem. Hôp. 1969, 45, 817.

DECOURT J., ANOUSSAKIS Ch.
Les tumeurs virilisantes de la surrénale à propos d'une observation.
Sem. Hôp. Paris - 1970, 46, 857.

DEFANT G., COLOMBO P.
Néoplasie virillizzanti del surrene nell' eta infantile.
Minerva Chirurgica - 1969, 24, 1167.

DELARUE J., LAUMONIER R.
Anatomopathologie V.2 - p. 1930
Collection médico-chirurgicale - Flammarion Ed. 69

DESBOIS J.C.
Pathologie cortico-surrénale.
La Médecine Infantile - 1968, 8, 597.

DIX V.N.
Tumors of the adrenal cortex.
British J. of Urology - 1963, 35, 356.

DIXON W.R., PHILLIPS J.G., and KASE N.
In vitro production of Testosterone sulfate from protosterone 4 - C ¹⁴ in
an adrenal Tumor.
Steroids. 1965, 6, 81.

DORFMAN R.I., FORCHIELLI E., and GUT M.
Recent progress in hormone research . 1963, 19, 258.
Ed. Gregory Pincus.
Academie Press - New York and London.

DORFMANN R.I., FORCHIELLI E., SCHAMARD-KOWAL J., MENON K.M.J.
Contrôle de la biosynthèse d'hormones stéroïdes dans les troubles congé-
nitaux de l'hormonogénèse.
VIIIème Réunion des Endocrinologistes de Langue Française.
Masson - Ed. Paris - 1965, p 1.

DORFMAN, SHIPPLEY
The androgens.
Wiley Edit. New York, 1956.

EIK-NES.
in the Androgens of the testis
Eik_Nes Ed., M. Decker inc., N.Y. 1970.p14.

FEHER T.
Some Aspects of the determination of individual urinary 17 oxosteroids :
Normal excretion.
Clinica-Chimica-Acta - 1965, 14, 91.

FISHER C.E., TURNER F.A., and HORTON R.

Rémission of primary hyperaldosteronism after adrenal venography.
The New Engl. Journal of Medicine, 1971, 285, 334.

FONTAINE G., LACHERETZ M., DUPONT A., FOSSATI P., FARRIAUX J.P., GNAMEY D.
et DEPARCY P.

Tumeur de la cortico-surrénale avec puberté précoce et Gynécomastie chez
un garçon de 3 ans 1/2.

Ann. Pediat. 1970, 7, 463.

FOUITOU Y., LEGRAND J.C.

Etude d'un inhibiteur de la cortico-stéroïdogénèse, l'aminoglutéthimide
sur la 18 hydroxylation de la corticostérone par l'incubation de surré-
nales de moutons in vitro.

C.R. Acad. Sc. Paris - 1970, 272, 992.

FRAUMEINI J.F., MILLER R.W.

Adrenocortical Neoplasms with hemihypertrophy brain Tumors and others
disorders.

J. of Pediatiatrics - 1967, 70, 130.

FUKUSHIMA D.K., DOBRINER K., and GALLAGHER T.F.

J. Biol. Chem. - 1954, 206, 845.

Cité par SEGRE E.J., KLAIBER E.L., LOBOTSKY J. and LLOYD C.W.

Hirsutism and virilizing syndrome.

Ann. Rev. Med. 1964, 15, 315.

FUKUSHIMA D.K., GALLAGHER T.F.

Steroid production in "non functioning adrenal cortical tumor".

J. Clin. Endocr. 1963, 23, 923.

GALLAGHER T.F.,

on alterations in adrenal Function, Especially with adrenocortical
carcinoma -

Cancer Research - 1957, 17, 520.

GIROD E.

Les surrénales données morphologiques et histophysiologiques.

CML 1966, 42, 26, 2003.

CML 1967, 43, 5, 365.

GOWERS P.B. and STERN M.

Steroid excretion and biosynthesis with special reference to androst -
16 - enes in a woman with a virilizing adreno-cortical carcinoma.

Acta Endocr.(Kbh) 1969, 60, 265.

GRANT J.K.

The biosynthesis of adreno-cortical steroids.

J. Endocr. 1968, 41, 111.

GUAL C., LEMUS A.E., KLINE I.T., GUT M., and DORFMAN R.I.
Biosynthesis of dehydroepandrosterone in a patient with a virilizing adenoma.

J. Clin. Endocr. 1962, 23, 1193.

GALLAGHER T.F.,

On alteration in adrenal function, especially with adrenocortical carcinoma.

Cancer Research. 1957, 17, 520.

GUINET P., REVOL A., TOURNIAIRE J.

Les tumeurs androgéniques de la surrénale.

Rev. Lyonnaise de Med. 1966 Avril, 275.

GROSSO L.L., UNGAR F.

Conversion to pregnenolone and 4 androstene 3 β 17 β diol to testosterone by mouse testes in vitro.

Steroids 1964, 3, 67.

HALMI K.A. and LASCARI A.D.

Conversion of virilisation to féminisation in a young girl with adrenal cortical carcinoma.

Cancer 1971, 27, 931.

HAYLES A.B., HAHN H.B., SPRAGUE R.G., BAHN R.L., PRIESTLEY J.T.

Hormone secreting tumors of the adrenal cortex in children.

Pediatrics 1966, 37, 19.

HEINE BECKER P., O' NEAL I.W., ACKERMAN L.V.

Functioning and non functioning adrenocortical tumors.

Surg. Gynec. Obst. 1957, 105, 21.

DE HERTOUG R.

"Isotopic method in the study of steroid hormone metabolism in vivo".

in CASSANO C. Ed.

Research on steroid V. II

Il pensiero scientifico Roma, 1966,p247.

HORTON R. and TAIT J.F.

Androstenedione Production and inter conversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of it conversion to testosterone.

J. Cl. Invest. 1966, 45, 301.

HUGGINS C., and MORII S.

Selective adrenal necrosis induced by 7 - 12 Dimethylbenzanthracène.

J. Exp. Med., 1961, 114, 714.

HUTTER A.M., and KAYHOE D.E.
Adrenal cortical carcinoma.
Am. J. of Med., 1966, 41, 572.

HUTTER A.M., and KAYHOE D.E.
Adrenal cortical carcinoma results of treatment with op'DDD in 138 patients.
Amer. J. of. Med., 1966, 41, 581.

JEUNE M., BERTRAND J., CHARRAT A., LORAS B., DELAYE J.
L'hyperplasie surrénale congénitale à forme hypertensive.
Pédiatrie, 1963, 28, 771.

JACOBS J.P.
Hirsutism and benign androgenic hyperplasia of the adrenals.
Am. J. Obst. and Gynec., 1968, 11, 37.

KENDALL W., and SLOOP P.R.
Dexamethazone suppressible adrenocortical tumor.
The New England Journal of Medecine, 1968, 279, 532.

KENNY M.F., HASCHIDA Y., ASKARI H.A., SIEBER W.H., FETTERMAN G.H.
Virilizing tumors of the adrenal cortex.
Amer. J. dis Child, 1968, 115, 445.

KORENMAN S.G., KIRSCHNER M.A., LIPSETT M.B.
Testosterone production in normal and virilised women and in women with the Stein-Leventhal syndrome or Idiopathic Hirsutism.
J. Clin. Endocr., 1965, 25, 798.

LEFEBVRE J., BENACERRAF R.
L'exploration radiologique des tumeurs surrénales des enfants.
Journées Parisiennes de Pédiatrie, 1967, p114.
Ed. Médicale Flammarion.

LELONG M., JAYLE M.F., JOSEPH R., CANLORBE P., BORNICHE P., RIVRON J., SCHOLLER R.
Le diagnostic clinique et biologique de l'hyperfonctionnement androgène de la corticosurrénale chez l'enfant.
Ann. de Ped., 1965, 19, 79.

LIPSETT M.B., DAMAST B.
Excretion of tetrahydro S. by patient with adrenocortical carcinoma.
Proc. Sec. Exp. Bio. Med., 1958, 99, 285.

LIPSETT M.B., and WILSON H.
Adrenocortical cancer : steroid biosynthesis and metabolism evaluated by urinary metabolites.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 906.

LIPSETT M.B., HERTZ R., ROSS G.T.

Clinical and pathophysiologic aspects of adrenocortical carcinoma.

Amer. J. of Med., 1963, 35, 374.

LONGCOPE C., KATO T., and HORTON R.

Conversions of blood androgens to oestrogens in normal adult men and women.

J. Clin. Invest., 1969, 48, 2191.

LORAS B., ROUX H., CAUTENET B., OLLAGNON C., FOREST M., DE PERRETI E. and BERTRAND J.

Détermination of the 17 ketosteroids in children of various ages by paper chromatography - in "androgens in normal and pathological conditions"

Proceeding of the IIInd Symposium on Steroid hormones, 1965, p 93.

LOUFTI G.I., EMERSON K.

Oestrogen in virilizing adrenal carcinoma

Acta Endoc. (Kbh), 1966, 52, 443.

MAHESH V.B., ROBERT B., GREENBLATT R.B., CONIFF R.F.

Urinary steroid excretion before and after dexamethazone administration and steroid content of adrenal tissue and venous blood in virilizing adrenal tumors.

Amer. J. of Obst. and Gynec., 1968, 100, 1043.

MALHOUDJI M., RONAGNY H., and DUTZ W.

Virilizing adrenal carcinoma in two sibs.

Journal of Medical Genetics. 1971, 8, 160.

MARQUEZY R.A., BRICAIRE H., LAUDAT M.H., COURJARET J., PHILBERT M.

Adrenocarcinome de la corticosurrénale avec syndrome d'hyperandrogénie et syndrome d'hyperminéralocorticisme; élimination urinaire du composé S et de la tétrahydro S, de la desoxycorticostérone et de la tétrahydrocortisone.

Ann. Endoc. Paris, 1965, 26, 247.

MARSDEN H.B., STEWARD J.K.

in recent results in cancer research Tumors in children.

Ed. 1968, p292.

MARTIN F.I.R.

Evidence of a hormonal influence on the steroid output of adrenal carcinoma.

Amer. J. Med., 1962, 32, 795.

MASSON

Tumeurs humaines.

Maloine Edit. Paris, 1956.

MATHIEU DE FOSSEY B., PLUTON J., BRICAIRE H.

Notre expérience de l'op'DDD dans le traitement des hypercorticismes.
Ann. Endoc. Paris, 1968, 29, 93.

MAUVAIS-JARVIS P., BERCOVIVI J.P.

Sécrétion, production et interconversion des principaux androgènes (sujets normaux et femmes hirsutes).
Presse Médicale, 1968, 76, 1767.

MILCOU S.M., DRAFTA D.

Le métabolisme des stéroïdes dans le cancer de la surrénale.
Ann. Endoc. Paris, 1970, 31, 423.

MONCHAMP A.

Les corticosurrénalomes avec hirsutisme isolé.
Thèse LYON, 1960.

MORTIMER J.G., RUDD B.I., BUTT W.R.

A virilizing adrenal Tumor in a prepubertal boy.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 842.

MORTON A., MEYERS M.D.

Disease of the adrenal glands radiologic diagnosis.
Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A. 1963

MOZZICONACI P., DUBOST Ch., L'HIRONDEL J., GIRARD F., ATTAL C., BEAULIEU E.E.

Tumeur virilisante de la surrénale avec pigmentation et hypertension artérielle traitée avec succès par l'exérèse chirurgicale.
Ann. de Pédiatrie, 1958, 59, 565.

NEVILLE A.M., WEBB J.L., SYMINGTON T.

The in vitro utilisation of C¹⁴ - DH A by human adrenocortical tumors associated with virilism.
Steroids, 1969, 13, 821.

ORSINI A. ,

Tumeur corticosurrénalienne chez une enfant de 33 mois.
Pédiatrie, 1965, 20, 474.

OSBORN R.H., YANNONE M.E., and BRADSBURY J.T.

Androgen studies in virilism secondary to an adrenal adenoma and to congenital adrenal hyperplasia.
Obst. and Gynecology, 1969, 33, 658.

PALMEN M.

Malignant tumors of children.
Acta Paediatrica Scandinavia., 1968, 57, 361.

PHILBERT M., LAUDAT M.H., LAUDAT Ph., BRICAIRE H.
Etude clinique et biologique d'un inhibiteur de l'hormonosynthèse
corticosurrénale : l'Aminoglutéthimide.
Ann. Endoc. Paris, 1966, 29, 189.

PRUNTY F.T.G.
Adrenocortical tumors in chemistry and treatment of adrenocortical di-
sease.
Thomas Edit. Springfield, 1964, p 256.

RACELA A., AZARNOFF D., and SVOBODA D.
Mitochondrial cavitation and hypertrophy in rat adrenal cortex due to
aminoglutéthimide.
Laboratory Investigation 1969, 21, 52.

RALLISON M.L., TYLER F.H., and KUMAGAI L.F.
Goitrous hypothyroidism induced by an anticonvulsant compound.
Clin. Res. 1964, 12, 94.

RAPAPORT E.
Mortality in surgically treated adrenocortical tumors II - Review of
cases reported for 20 years period 1930-1949 inclusive.
Postgrad. Med., 1952, II, 325.

RAYFIELD E.J., ROSE L.I., CAIN J.P., DLUHY R.G., WILLIAMS G.H.
ACTH Responsive, Dexamethazone, Suppressible adrenocortical carcinoma.
The New Engl. J. of Med. , 1971, 284, 591.

REUTER S.R., BLAIR A.J., SCHTEINGART D.E., BOOKSTEIN J.J.
Adrenal venography.
Radiology 1967, 89, 805.

REVOL A., MALLEIN R., GUINET P.
Etude biochimique d'une tumeur surrénalienne virilisante.
Ann. Biol. Clin., 1960, 18, 565.

RIEDEL H.A.
Adrenogenital syndrome in a male child due to adrenocortical tumor.
Report of case with hemihypertrophy and subsequent development of
embryoma. (Wilm's tumeur).
Pediatrics, 1952, 10, 19.

RIVAPOLA M.A., SAEZ M.J., MEYER W.J., JENKINS M.E., MIGEON C.J.
Metabolic clearance rate blood production rate of testosterone and an-
drost 4 ene 3 - 17 diene under basal conditions, ACTH and HCG stimu-
lation comparison with urinary production rate of testosterone.
J. Clin. Endocr., 1966, 26, 1208.

ROBEL P., MILGROM E., BEAULIEU E.E.

Les androgènes surrénaliens.

Dans Actualités endocrinologiques. Journées endocrinologiques de la Pitié.
Gonades et Glândes surrénales.

L'expansion scientifique Française. Paris, 1971 p 1.

ROVINSKY M.S., and SCHICK M.

Addison's disease Following combined chemotherapy for hyperfunctioning
adrenocortical carcinoma.

Arch. Intern. Med., 1966, 117, 673.

ROSENFELD R.S., FUKUSHIMA D.K., GALLAGHER T.F.

in Adrenal cortex,

Eisenstein E.B. Edit. uttle Brown company - Boston - 1967, p 114.

ROSENFELD M.G., EBERLEIN W.R.

Plasma 17 ketosteroid levels during adolescence.

J. of Pediatrics, 1969, 74, 932.

ROVERSI G.D., POLVANI F., BOMPIANI A., and NEHER R.

Steroid biosynthesis in vitro by a virilizing suprarenal tumor.

Acta Endocr. (Kbh) 1963, 44, 1.

SABA H.

Mechanism of corticotrophin action.

Biochem. Soc. Symp., 1960, 18, 96.

SAEZ J.M., BERTRAND J.,

Studie of testicular functions il children : plasma concentrations of
testosterone, dehydroepiandrosterone and its sulfate before and after
stimulation with human gonadotrophin.

Steroids. 1968, 12, 749.

SAEZ J.M., LORAS B., MORERA A.M., BERTRAND J.

Plasma and tumor content of steroids and steroid sulfate in the two cases
of adrenocortical virilizing carcinoma.

J. of steroid biochemistry 1970, 1, 365.

SAEZ J.M., LORAS B., BERTRAND J.

Etude des androgènes in vivo dans un cas de tumeur virilisante des sur-
rénales.

Ann. Endocr. (Paris) 1969, 30, 679.

SAEZ J.M., RIVAROLA M.A., MIGEON C.J.

Studies of androgenes in patients with adrenocortical tumors.

J. Clin. Endocr., 1967, 28, 615.

SAMUELS L.T., and TORU UCHIKAWA

Biosynthesis of adrenal steroids in "the adrenal cortex".

Edited by A.B. Eisenstein M.D.

Little Brown and Company - Boston - 1967,p61,p77.

SOUTHREN A.L., TOCHIMOTO S., STROM L., RATUSCHNI A., ROSS H., GORDON G.

Remission in cushings syndrome with op'DDD.

J. Clin. Endocr., 1966, 26, 268.

SOUTHREN A.L., GORDON G.G., and TOCHIMOTO S.

Further study of factors affecting the Metabolic clearance rate of Testosterone in man.

J. Clin. Endocr., 1968, 28, 1105.

SCHINERSGUTH O.

Les tumeurs malignes de l'enfant.

Ann. Ped., 1959, 49, 439.

STONE D. , HECHTER O.

Studies on ACTH action in perfused bovine adrenals. The site of action of ACTH in corticosteroidogenesis.

Archs. Biochem. Biophys., 1954, 54, 457.

SUC. J.M., JOFFRE F., CONTE J., CARCY J.B., BEC Ph., BOULARD C.

La cathétérisme et l'opacification radiologique des veines surréaliennes.

Presse Médicale 1970, 78, 589.

SUTET J.

Les syndromes d'hyperfonctionnement corticosurrénal acquis de l'enfant.

Thèse Lyon, 1953.

SYMINGTON T.

The pathology of adrenal hyperactivity.

British J. of Urology, 1963, 35, 484.

SYMINGTON T.

The morphology and zoning of the human adrenal cortex. in the human adrenal cortex.

Eds. A.R. Currie T. Symington, and J. K Grant

Edinburgh, Livingstone, 1962,p3.

TEMPLE T.E., and LIDDLE G.W.

Inhibitors of adrenal steroid biosynthesis.

Annual Rev. Pharmacol. U.S.A., 1970, 10, 199.

THOMAS P.Z.

Adrenal Tumors - in the adrenocortical hormones part 3.

Eds W. Deane - B.L. Rubin - Springer - Verlag Berlin - Heidelberg N.Y.

1968,p180.

TOUCHSTONE J.C., BULASCHENKO K., RICHARDSON E.M., DOHAN F.C.
The excretion of Tetrahydro S in normal and pathologic urine.
J. Clin. Endocr. 1957, 17, 250.

TSUCHIYAMA and MUTO Y.
Pathological study on adrenocortical adenoma and hyperplasia, especially
with regard to their functional significance (résumé).
J. Urol. Jap., 1970, 32, 15.

VANDE WIELE R.L.; and LIEBERMAN S.
In "biological activities of steroids in relation to cancer".
G. Pincus and E. Vollmer eds.
Academic Press. New York. 1960, 93.

VANDE WIELE R.L., MAC DONALD P.C., BOLTE E., LIEBERMAN S.
Precursors of the urinary Δ^4 desoxy 17 ketosteroids estimation of the
secretory rate of Dehydroisoandrosterone.
J. Clin. Endocr., 1962, 22, 1207.

VANDE WIELE R.L., MAC DONALD P.C., GURPIDE E., and LIEBERMAN S.
Recent progress in hormone research, 1963, 19, 275.
Academic Press, New York and London.

VERMEULEN A.
Capacity of testosterone binding Globulin in human plasma and influence
of Testosterone on its metabolic clearance rate.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 1470.

VERMEULEN A., VERDON L.
Studies on the Binding of Testosterone to human plasma.
Steroids, 1968, 11, 809.

VESTERGAARD P.
Urinary excretion on Individual 17 Ketosteroids in children.
Acta Endocr. (Kbh), 1965, 49, 436.

WIELAND R.G., DE COURCY C., HIRSCHMANN H.
Detection of 3β 17 dihydroxypregnen-5-en-20-one in blood from a human
adrenal tumor.
Steroids, 1963, 2, 61.

WILKINS L.
dans "maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence".
Maloine Edit. Paris 1959.

WILKINS L., and RAVITCH M.M.
Adrenocortical tumor arising in the liver of a three year old boy with
signs of virilism and Cushing syndrome.
Pediatrics, 1952, 9, 671.

VILLE D.B., ROTNER H., KLEMAN B., BRIEFER C., FEDERMAN D.
Androgen synthesis in a patient with virilizing adrenocortical carcinoma.
J. Clin. Endocr., 1967, 27, 1112.

WILLIAM H.
Visualisation of human adrenal glands in vivo by scintillation scanning.
J.A.M.A. 1971, 216, 275.

VISSERT H.K., DEGENHART H.J.
Salt losing in an infant with congenital adrenal hyperplasia and normal
aldosterone production.
Acta Paediat. Scand., 1967, 56, 217.

YAMAJI T., IBAYASHI H.
Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological conditions.
J. Clin. Endocr., 1969, 29, 273.

ABREVIATIONS

- A = Androsterone
- AG = Glycuronide d'Androsterone
- AS = Sulfate d'Androsterone
- 11 OH-A = 11 hydroxy Androsterone
- 11 = OH = 11 ceto Androsterone
- 17 CS = 17 ceto stéroïdes
- 17 OH-CS = 17 hydroxy corticostéroïdes
- DHA ou DHEA = dehydroepiandrosterone
- DHA.S ou DHEA.S = Sulfate de dehydroepiandrosterone
- DHA.G ou DHEA.G = Glycuronide de dehydroepiandrosterone
- Δ ou Δ_4 = Δ_4 Androstenedione
- E = Etiocholanolone
- E.G. = Glycuronide d'Etiocholanolone
- E.S. = Sulfate d'Etiocholanolone
- 11OH. E = 11 hydroxy Etiocholanolone
- 11 = OE = 11 ceto Etiocholanolone
- K G S = Corticoïdes cétogéniques
- M.C.R. = Clearance métabolique
- T = Testosterone
- T G = Glycuronide de Testosterone
- T S (ou S) = Taux de Sécrétion
- TP_U (ou UPR) = Taux de production Urinaire
- TP_B (ou BPR) = Taux de production Sanguine.

TABLE DES MATIERES

- Introduction et Définition	p 1
- Les Observations	3
Observation n° 1 (K. Irène)	3
Observation n° 2 (M. Bernadette)	7
Observation n° 3 (V. Christian)	12
Observation n° 4 (S. Joëlle)	30
Observation n° 5 (V. Franck)	40
- CHAPITRE I	48
Rappel Clinique et étiologique	
- CHAPITRE II	59
Etude radiologique et scintigraphique	
- CHAPITRE III	68
Rappel Anatomique	
- CHAPITRE IV	73
Rappel Biochimique	
- la stéroïdogénèse	73
- la régulation de la biosynthèse	79
- les androgènes sécrétés par la surrénale	80
- les transformations métaboliques des androgènes surrénaliens	80
- les procédés d'explorations	85
statiques	85
dynamiques	88
l'étude des paramètres cinétiques .	88

- CHAPITRE V	p 92
Etude biochimique des corticosurrénales virilisants	
- les variations hormonales urinaires ...	92
- les tests dynamiques	99
- évolution du syndrome urinaire et de la réponse aux tests dynamiques au cours de l'évolution	102
- étude de la production des androgènes .	102
- les variations enzymatiques	106
- CHAPITRE VI	108
Les critères d'évolutivité	
- CHAPITRE VII	111
Le diagnostic différentiel	
- CHAPITRE VIII	115
Traitement	
- Résumé	121
- Conclusions	124
- Bibliographie	125
- Abréviations	140

